

00524  
185



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ACIDO 4-HIDROXIBUTIRICO REVISION DE SUS  
PROPIEDADES, METODOS DE SINTESIS Y EFECTOS TOXICOS  
COMO AGENTE QUE FACILITA DELITOS SEXUALES

**TRABAJO MONOGRAFICO DE  
ACTUALIZACION**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**  
**P R E S E N T A :**  
**VARGAS ARGUELLO MARIA ESTHER**



MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 2003

INSTITUTO PROFESIONALES  
DE QUIMICA Y FARMACIA

C A



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE**      **Prof.** HOMERO HERNANDEZ MONTES  
**VOCAL**              **Prof.** JOSE MANUEL MENDEZ STIVALET  
**SECRETARIO**      **Prof.** MARIO ALBERTO MALDONADO TAPIA  
**1er. SUPLENTE**    **Prof.** FERNANDO LEON CEDEÑO  
**2o. SUPLENTE**     **Prof.** FRANCISCO HERNANDEZ LUIS

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA**

**BIBLIOTECA DE LA FACULTAD DE QUÍMICA. EDIFICIO "A". PLANTA BAJA  
BIBLIOTECA DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA  
FACULTAD  
DE QUÍMICA. EDIFICIO "B", SÓTANO**

Q. Mario Alberto Maldonado Tapia.

Asesor

Vargas Argüello Maria Esther

Sustentante



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por haberme dado una familia como la mía, de la cual recibo apoyo incondicional para realizar todos mis proyectos.

Especialmente a ti mamá, gracias, por todo tu cariño y apoyo.

Gracias también a la Universidad, por proveerme de excepcionales maestros y amigos.

Gracias a Mario, mi asesor, por su paciencia, apoyo y consejos.

**INDICE**

	Página
Objetivos	1
Introducción	2
1. Antecedentes	4
2. Propiedades físicas de GHB y sus precursores	8
3. Espectrometría del GHB y sus metabolitos	11
3.1 Espectro infrarrojo del GHB	11
3.2 Espectro de masas del GHB	12
3.3 Espectro infrarrojo de la GBL	13
3.4 Espectro de masas de la GBL	14
4. Propiedades químicas del GHB	15
4.1 Reacciones en las que interviene el grupo carboxílico	15
4.2 Reacciones en las que interviene el grupo alcohol	18
4.2.1 Reacciones que involucran la ruptura del enlace C-OH	19
4.2.2 Reacciones que involucran la ruptura del enlace O-H	21
5. Síntesis de GHB	25
5.1 Síntesis de GHB <i>in vitro</i>	25
5.2 Procedimiento de laboratorio para la síntesis de GHB	30
5.3 Síntesis de GHB <i>in vivo</i>	31
6. Predicciones sintéticas	33
6.1 Hidroboración-oxidación	34
6.2 Radicales libres / hidroboración-oxidación.	36
6.3 Radicales libres	36
7. Toxicología del GHB	40
7.1 Toxicinética	40
7.2 Toxodinamia	55
8. Aspectos criminológicos del GHB	60
8.1 Estatus legal de GHB	60
8.2 Estatus internacional del GHB	61
8.3 Uso ilícito	62
9. Fármacos relacionados al GHB	63
9.1 Por su uso	63
9.2 Por su estructura	64
9.3 Por su metabolismo	65
10. Conclusiones	66
11. Anexo I	67
12. Bibliografía	69



## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Compendiar las propiedades físicas, químicas y toxicológicas del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico y de sus principales precursores; la  $\gamma$ -butirolactona y el 1,4-butanodiol.

### OBJETIVOS PARTICULARES

- Describir los procesos tóxicos de absorción, distribución, asimilación y excreción del GHB.
- Revisar los sitios y mecanismos de acción del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico y sus precursores ( $\gamma$ -butirolactona y 1,4-butanodiol), en los procesos bioquímicos y de neurotransmisión, implicados en los efectos que produce.
- Describir los signos y síntomas posteriores al consumo del GHB.
- Alertar sobre los medios ilícitos de administración del GHB y de sus precursores.
- Efectuar predicciones sintéticas, sustentadas en las propiedades químicas para la obtención del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico o su sal de sodio.
- Alertar a las mujeres en el consumo del GHB, por su indiscriminado uso y participación en la comisión de delitos sexuales.
- Emitir consejos de seguridad para la población victimizable.



## INTRODUCCION

El ácido  $\gamma$ -hidroxiбутírico (GHB) ha sido usado en medicina durante casi 30 años, principalmente en Europa, en Estados Unidos estuvo disponible durante muchos años en suplementos dietéticos. En los últimos 10 años en Estados Unidos ha cambiado esta situación. Al incrementarse el consumo de GHB como un promotor del crecimiento y sedante leve, ha generado interés acerca de su seguridad y efectividad para su uso sin supervisión médica. Durante este mismo período han surgido reportes acerca de que el GHB puede ser usado, frecuentemente en combinación con alcohol, para hacer a las mujeres más vulnerables a los delitos sexuales.

El GHB ha venido comercializándose como una nueva "droga de club" recreativa, llamando la atención, ya que puede ser adquirida en casi todos los medios.

En 1990, la Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en Inglés), prohibió la venta de productos que contengan GHB. A pesar de las restricciones impuestas, el GHB continúa vendiéndose con nombres como líquido X, éxtasis líquido, jabón o agua salada. Para esquivar la prohibición de la venta de GHB, se recurre a la venta de "estuches de química" que contienen precursores de GHB, como  $\gamma$ -butirolactona (GBL) y 1,4-butanodiol. (1,4-BD) con instrucciones para convertirlos en GHB, incrementándose con esto, la disponibilidad de formulaciones líquidas de GHB para adquirirse en la calle.

El GHB es considerado como un compuesto que produce euforia, produciendo una "agradable" intoxicación, generalmente sin efectos residuales. La intensidad de los efectos de GHB dependen de la dosis tomada y pueden verse afectados por tipos y cantidades de cualquier sustancia co-ingerida. El GHB incrementa los efectos del alcohol y de estimulantes. Debido a éstas características el GHB ha alcanzado popularidad por su uso como una de las nuevas "drogas de club", disponible a veces en los centros nocturnos.

El GHB ha obtenido una reputación como afrodisiaco. Ya que se han reportado algunos casos de incremento de la libido, así como un efecto de "mejoría sexual". Este efecto sexual es muy probablemente debido a la desinhibición. El GHB se ha caracterizado por ser una de las drogas (*'date-rape'*) día de violación administrada subrepticamente en los clubes.

El resultado del incremento de la actividad sexual, junto con un abrupto efecto de inducir sueño, su fácil administración y el incremento de los efectos de comportamiento producidos por el etanol, resultan en el uso de GHB como una droga relacionada a agresiones sexuales.

El GHB es frecuentemente adicionado a las bebidas de mujeres en fiestas o bares, de maneras que éstas no se dan cuenta que están ingiriendo GHB; debido a esto, es que en muchos de los casos reportados las mujeres recuerdan que extrañamente se marearon y no recuerdan lo sucedido. Al despertar en un ambiente extraño, con las ropas desgarradas se dan cuenta de que han sido asaltadas sexualmente. El GHB produce un efecto amnésico que aunado a la naturaleza del delito de violación, hacen que la víctima no reporte el delito sino hasta mucho tiempo después lo cual impide que sea detectada la presencia del GHB en muestras de sangre y orina de la víctima. Si la víctima recuerda algo de lo sucedido, lo describe como una extraña sensación de incapacidad para resistirse. Recuerda una sensación de disociación entre la razón y el cuerpo.



En cuanto a síntesis se refiere; mencionaremos los métodos de obtención de GHB reportados. Las predicciones sintéticas, se harán basados en las propiedades químicas de los compuestos que se utilizan como reactivos para obtener GHB, o bien su sal de sodio.





## 1. ANTECEDENTES

La criminología como ciencia forense tiene entre sus objetivos, el estudio de las causas del delito. Verificando los motivos que impelen a un individuo y lo convierten en un delincuente.

En el caso particular de los delitos sexuales entre las causas se tiene la oportunidad de ofender a la víctima sin recibir sanción o castigo alguno

El Código Penal, vigente para el D. F. define una violación como: Al que por medio de la violencia física o moral realice cópula con personas de cualquier sexo, se le impondrá prisión de ocho a catorce años. (art. 265).

Para los efectos de este artículo (art.265), se entiende por cópula, la introducción del miembro viril en el cuerpo de la víctima por vía oral, anal o vaginal, independientemente de su sexo.<sup>1</sup>

En el contexto de los delitos sexuales, en donde se emplean tóxicos para disminuir la defensa de la víctima, hablaremos de sujeto pasivo refiriéndonos a aquel que es víctima de la agresión sexual, sin importar su sexo, mientras que el sujeto activo será aquel que realice la agresión sexual, también sin importar su sexo.

El término violación implica violencia pudiendo ser ésta física o moral; la violencia física es aquella en la cual el sujeto activo debe imponerse por medio de la fuerza material, sobre el cuerpo pasivo, para ejecutar la cópula. En este caso la fuerza ejercida debe de ser de tal magnitud que el individuo pasivo no tenga posibilidad de resistirla. En cuanto a la violencia moral se refiere cuando el sujeto activo impone la cópula mediante amenaza; como puede ser anunciar a la víctima un mal real grave presente e inminente, capaz de obligarla u obligarlo a soportar una cópula que no desea. La diferencia entre la violencia física y la violencia moral, radica en que la violencia física es energía física ya consumada y la violencia moral es energía física simplemente anunciada.

Como resultado de la violencia física podemos hablar de lesiones que pueden ser desde leves, severas e incluso mortales, del estado de las ropas del sujeto pasivo que pueden encontrarse desordenadas, maltratadas o rotas, lo que indicaría en cierto modo el grado de violencia física al que fue sometido el sujeto pasivo.

Los delitos sexuales "facilitados" pueden estar determinados por las circunstancias, esto es encontrarse en ciertos lugares como lo pueden ser los bares, centros nocturnos o incluso fiestas sociales, en los cuales se encuentren presentes "usuarios" de fármacos que les faciliten cometer delitos sexuales, y se dé la situación adecuada para que éste fármaco sea agregado principalmente a bebidas alcohólicas de mujeres. La edad de estas mujeres oscila, desde mujeres al término de la adolescencia hasta mujeres adultas jóvenes, es decir las víctimas de mayor frecuencia en el consumo de drogas que facilitan los asaltos sexuales son mujeres cuyas edades se encuentran entre los 17 hasta los 35 años de edad.

Aquí nos referimos a "consumo" porque en un caso estricto ellas son las que ingieren este tipo de sustancias, aunque realmente el consumo es de una manera indirecta ya que "alguien" se encarga de adicionar estas sustancias a su bebida.



En este tipo de delitos, las circunstancias espaciales, temporales y en conjunto espacio-temporales, juegan un papel muy importante. El ambiente que como ya mencionamos puede ir desde fiestas sociales hasta fiestas en donde se escucha música estridente de sonidos repetitivos y agitada como la *high-tech* y que se realizan en lugares muy grandes como bodegas o depósitos en los cuales no existe un control estricto tanto de la bebidas como de las personas y del comportamiento u orden de éstas, favorece o permite el uso de tóxicos para estos fines.

Otro punto importante en este rubro, son las relaciones personales, que pueden jugar un rol sobresaliente en ser o no víctimas de un delito sexual, ya que el victimario puede relacionarse con la víctima con el solo fin de agredirla sexualmente, sin embargo, no se puede ser tan estricto en este sentido, ya que la persona que administre el tóxico puede ser conocida en el lugar de la fiesta o bien conocerlo de tiempo atrás. Es oportuno mencionar que cuando se da un delito sexual el victimario ya conoce a su víctima de tiempo atrás o al menos la tiene ya identificada. En este mismo sentido es importante destacar que pueden incluso ser familiares los que agredan sexualmente a otro persona no necesariamente deben ser desconocidos o conocidos de poco tiempo.

Se conocen alrededor de veinte fármacos que se relacionan como propiciadores de delitos sexuales (*date-rape*), entre los que destacan el alcohol (en cualquiera de sus presentaciones ya sean bebidas de frutas, vinos, licores, etc.), el tetrahidrocanabinol (THC), las benzodiazepinas y el ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico (GHB).

El GHB fue usado clínicamente en Europa por décadas sin reportes de severos efectos colaterales e incidentes de abuso.

Inicialmente en Estados Unidos, el GHB fue vendido como un sustituto de esteroides para físico-construtores y levantadores de pesas, teniendo como propósito promover el crecimiento muscular y disminuir la grasa corporal, posteriormente tuvo un atractivo uso como un medio para perder peso. El GHB se ha manifestado como estimulante de la liberación de la hormona del crecimiento.

El amplio uso entre la comunidad de físico-construtores ha llegado a considerarse como un foco primario del mal uso del GHB.

Sin embargo, en los Estados Unidos, durante la década de los 80's, cuando se convirtió en un suplemento dietético, surgieron reportes de efectos adversos. Es así que en 1990 y basada en estos reportes de abusos y efectos adversos, la FDA ordenó la salida del mercado de productos que contuvieran GHB en su formulación.

El empleo de GHB como un tóxico promotor de la actividad sexual es considerada detonante del abuso de esta droga, especialmente después de 1990 cuando se desarrolló un mercado ilegal.

El GHB es de las drogas *date-rape* más populares, obteniéndose fácilmente en gimnasios, bares populares, discoteques y clubes. Así como la distribución al menudeo vía comercio electrónico.

El GHB se encuentra también en suplementos dietéticos, para ayudar a físico-construtores, pero al consumir estos productos, las personas experimentan períodos de euforia. En estos productos se encuentra más frecuentemente el GHB que el flunitrazepam, la droga *date-rape* por excelencia, estos productos pueden también contener  $\gamma$ -butirolactona (GBL) y 1,4 Butanodiol (BD), los cuales son precursores de GHB.



El GHB se puede obtener en bares y gimnasios al ser barato y de fácil síntesis; obteniéndose de ingredientes comunes, con recetas fácilmente disponibles en la internet y en la literatura subterránea. Algunos nombres callejeros incluyen Somatomax, easy lay Gama-G, y otros. En forma de polvo, el GHB es mezclado con agua, ponche de frutas, bebidas energéticas o con bebidas alcohólicas.

Cuando se produce en laboratorios caseros es disponible en forma líquida, como un líquido incoloro y sin olor pero con un característico sabor salado.

Las características anteriores, han llevado al GHB ha incrementar seis veces más su presencia en muestras de víctimas de violación, respecto al flunitrazepam, el tóxico más empleado en casos de asaltos sexuales facilitados.

Los victimarios eligen este tipo de drogas debido a que actúan rápidamente produciendo desinhibición, relajación de músculos voluntarios, pasividad, pérdida de la voluntad para resistirse y amnesia en la víctima, mientras ésta se encuentra bajo la influencia de la droga.

En años recientes el abuso de GHB se ha incrementado sustancialmente.

Desde 1990, DEA ha documentado cerca de 15600 sobredosis, en 46 estados de Estados Unidos, la DEA también ha documentado 72 muertes relacionadas con GHB

La red de precaución para el abuso de drogas (DAWN), en 1992, en Estados Unidos tuvo reportes de 20 casos de emergencia relacionados con el GHB; Así en 1993 se reportaron 38 casos que para 1994 se incrementaron a 55; sin embargo entre 1995 y 1996 el número de menciones se incremento a 150 y 696 respectivamente. Las menciones de GHB de 1996 fueron principalmente localizadas de un extremo a otro del medio oeste, sur y costas del oeste de los Estados Unidos, encontrándose pocas menciones en las ciudades de la costa este. Llegando a 764 los casos de GHB en 1997 y a 1343 en 1998. Mientras que en 1999 el número de reportes se incremento a 2973 y para el año 2000 los reportes llegaron a 4996

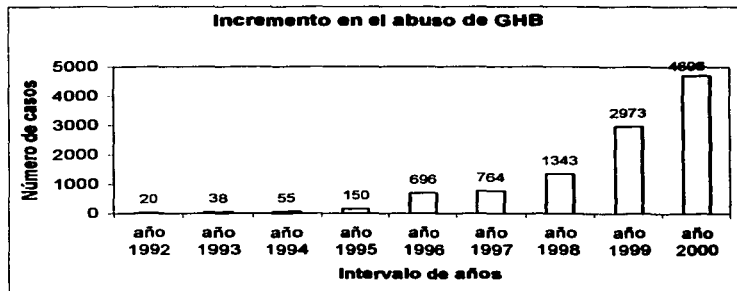


Figura 1. Muestra el incremento en el número de casos por sobredosis de GHB.<sup>3</sup>

3. Nicholson KL, and Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. Drug and alcohol dependence (2001) 63, 1-22.



Cerca del 60 % de los abusadores tienen entre 18 y 25 años. De las 72 muertes atribuidas a GHB desde 1995, el 40% fueron entre 15 y 24 años de edad, el 27% fueron entre 25 y 29 años de edad y el 23% fueron mayores de 30 años.

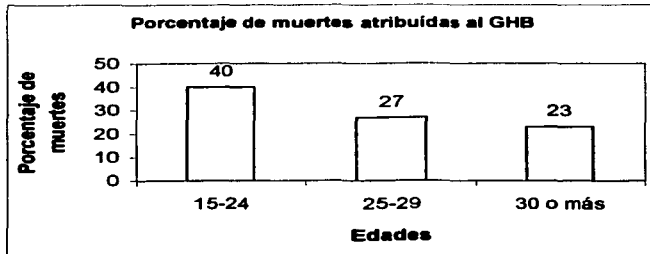


Figura 2. Porcentaje de muertes atribuidas al GHB.

El grupo de trabajo de la comunidad epidemiológica,(2000) describe aumentos en todo Estados Unidos en el abuso de GHB en clubes de baile y describe algunas muertes asociadas con esta practica. El uso de los precursores de GHB, GBL y 1,4-BD también se describe.

Nosotros describimos al GHB como una droga que facilita el abuso sexual, nuestra primera finalidad es atraer la atención acerca de su uso, en primera instancia de la comunidad científica, para que hagan una llamada de alerta a todas las mujeres, referente a los efectos que produce y como estos efectos son aprovechados para cometer delitos sexuales.

Tratamos también de describir las propiedades fisicoquímicas del GHB así como sus propiedades toxicológicas, y describiremos algunos métodos de síntesis reportados y predicciones sintéticas basadas tanto en la reactividad del compuesto como en las propiedades químicas de las materias primas consideradas para las predicciones.

Finalmente en este trabajo trataremos de compendiar la información más actualizada, técnica y verídica disponible en todos los medios a nuestro alcance, para que el uso del GHB sea más estrictamente vigilado, no solo en nuestro país sino en todo lugar donde se encuentren mujeres susceptibles de ser abusadas sexualmente.



## 2. PROPIEDADES FÍSICAS DE GHB Y SUS PRECURSORES

El ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico también conocido como  $\gamma$ -hidroxibutirato, ácido 4-hidroxibutanoico o ácido 4-hidroxibutírico, con fórmula mínima  $C_4H_8O_3$ , de peso molecular igual a 104.10 UMA, su contenido de Carbono ( C ) es de 46.15%, Hidrógeno ( H ) es 7.75% y Oxígeno ( O ) de 46.11 %. Con una estructura química



El ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico (GHB) es un ácido graso de cadena corta que se encuentra de manera natural en el tejido de los mamíferos. Como metabolito del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), actúa como neurotransmisor o neuromodulador. La mayor concentración en humanos se encuentra en el cerebro fetal y en el hipotálamo en adultos. El GHB tiene propiedades sedantes y depresoras del Sistema Nervios Central (SNC).

### $\gamma$ -hidroxibutirato de sodio

La fórmula mínima del  $\gamma$ -hidroxibutirato de sodio esta representada por  $C_4H_7NaO_3$ . Se obtienen cristales o polvo blanco de soluciones alcohólicas recristalizadas. Con punto de fusión 145-149-6°C.

Tanto el ácido como su sal de sodio pueden ser peligrosas por inhalación, ingestión o absorción cutánea y pueden causar irritación de la piel. Son incompatibles con agentes oxidantes fuertes.

Las propiedades físicas del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico, no se encuentran reportadas en ninguno de los medios consultados a nuestro alcance, por esa razón hemos decidido incluir las propiedades físicas del  $\gamma$ -hidroxibutirato de sodio, la  $\gamma$ -butirolactona y el 1,4 butanodiol, los dos últimos precursores del GHB, otra razón que nos orilló a incluir las propiedades físicas de estos compuestos es que si se ingiere alguno de ellos, se obtiene el mismo efecto que si se ingiriera GHB.

### $\gamma$ -hidroxibutirato de sodio. (Sal de sodio del GHB).

Estado fisico	Polvo cristalino
Apariencia	Blanco
Olor	No disponible
pH	No disponible
Presión de vapor	No disponible

FALLA DE ORIGEN

Viscosidad	No disponible
Punto de ebullición	No disponible
Punto de fusión	143-147 °C
Temperatura de autoignición	No disponible
Flash point	No disponible
Límite explosivo inferior	No disponible
Límite explosivo superior	No disponible
Temperatura de descomposición	No disponible
Solubilidad en agua	Soluble
Densidad/gravedad específica	No disponible
Fórmula molecular	$C_4H_7NaO_3$
Peso molecular	126.09
Estabilidad química	No disponible
Condiciones a evitar	Materiales incompatibles, humedad del aire o agua
Incompatibilidad con otros materiales	Agentes oxidantes fuertes
Productos de descomposición peligrosos	Monóxido de carbono y dióxido de carbono
Polimerización peligrosa	No ha sido reportada

**γ-Butirolactona (GBL)**

Estado físico	Líquido claro
Apariencia	440 apha máximo
Olor	Olor agradable
pH	No disponible
Presión de vapor	1.5 hPa a 20 °C
Viscosidad	No disponible
Punto de ebullición	204-205 °C a 760 mmHg
Punto de fusión	-45 °C
Temperatura autoignición	de 455 °C (851.00 °F)
Flash point	98 °C (208.40 °F)
Límite explosivo inferior	3.60 vol %
Límite explosivo superior	16.00 vol %
Temperatura descomposición	de No disponible
Solubilidad en agua	Miscible

FALLA DE ORIGEN

Densidad/gravedad específica	1.1200 g/cm <sup>3</sup>
Fórmula molecular	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular	86.09
Estabilidad química	Estable bajo condiciones normales de presión y temperatura
Condiciones a evitar	Materiales incompatibles, humedad del aire o agua
Incompatibilidad con otros materiales	Agentes oxidantes fuertes, agentes reductores fuertes, ácidos fuertes y bases fuertes.
Productos de descomposición peligrosos	Monóxido de carbono y dióxido de carbono

**1,4 butanodiol (1,4 BD)**

Estado físico	Líquido
Apariencia	Color: máximo 5 apha
Olor	Prácticamente incoloro
pH	No disponible
Presión de vapor	<0.1 mbar a 20 °C
Viscosidad	No disponible
Punto de ebullición	230 °C a 760 mmHg
Punto de fusión	16 °C
Temperatura de descomposición	>150 °C
Solubilidad	Soluble en agua
Gravedad específica / Densidad	1.0 g/cm <sup>3</sup>
Fórmula molecular	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> OH
Peso molecular	90.12
Estabilidad química	Estable bajo condiciones normales de presión y temperatura
Condiciones a evitar	Materiales incompatibles, exposición a humedad del aire y agua.
Incompatibilidad con otros materiales	Agentes oxidantes fuertes, agentes reductores y ácidos anhídridos
Productos de descomposición peligrosos	Monóxido de carbono, Dióxido de carbono
Polimerización peligrosa	Puede no ocurrir

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



### 3. Espectrometría DEL GHB Y SUS METABOLITOS

#### 3.1 Espectro Infrarrojo del GHB

$\gamma$ -hidroxibutirato de sodio tiene un peso molecular de 126.1 UMA y punto de fusión 145-146°C.

La muestra fue preparada con nujol y el espectro fue realizado en un espectrómetro NICOLET 20SX FT-IR

Los alargamientos O-H dan una banda de absorción intensa y ancha en 3336.6  $\text{cm}^{-1}$ .

La absorción por alargamiento carbono-hidrógeno se localiza entre 2920 y 2850  $\text{cm}^{-1}$  lo que indica la presencia de grupos metileno en la molécula, que se comprueba al localizar obre banda en 1420.3  $\text{cm}^{-1}$  debida a la flexión C-H.

La absorción debida al alargamiento del grupo carbonilo se encuentra a 1562.1  $\text{cm}^{-1}$ .

Las longitudes de onda entre 1068.7 y 1016.9  $\text{cm}^{-1}$  indican que el grupo hidroxilo presente en la molécula es de tipo primario.

La banda debida al alargamiento C-O se encuentra a 1329.3  $\text{cm}^{-1}$  y las bandas de flexión O-H se localizan en 2108  $\text{cm}^{-1}$

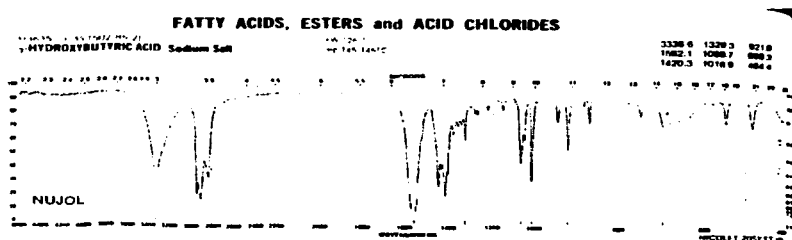


Figura 3. Espectro Infrarrojo del  $\gamma$ -hidroxibutirato de sodio. Tomado de sigma library of FT-IR Spectra<sup>4</sup>.

TESIS  
FALLA DE ORIGEN

4. Keller RJ. (1986). The sigma library of FT-IR Spectra. 1a ed. V. 1. Aldrich Chemical Company. United States of America





### 3.2 Espectro de masas del GHB

En el espectro de masas del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico (ácido 4-hidroxibutírico), el pico  $m/z$  104 puede ser el pico molecular ( $M^+$ ). A  $m/z$  87 (M-17) proponemos se encuentra la siguiente estructura  $\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{COOH}^+$

Para  $m/z$  86 (M-18) sugerimos  $\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{COO}^+$ .

A  $m/z$  56 (M-48) suponemos la existencia de un ión como el siguiente:  $\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{COO}^+$ .

Para la  $m/z$  42 (M-62) proponemos la formación del ión  $\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2^+$ .

El espectro fue realizado en Virginia en la división de Ciencias Forenses, con un código de origen VIR.

Se realizó mediante la técnica de impacto electrónico 70 eV, su número EPA MS 250688.

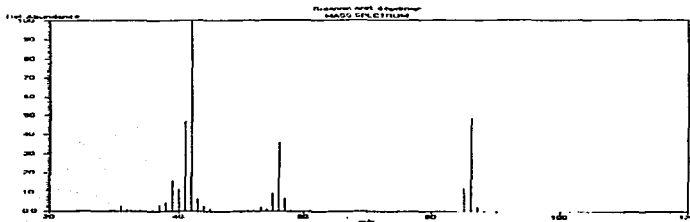


Figura 4. Espectro de Masas del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico. Tomado de [webbook.nist.gov/cgi/cbook](http://webbook.nist.gov/cgi/cbook)

TESIS C  
FALLA DE ORIGEN



### 3.3 Espectro infrarrojo de la GBL

El espectro infrarrojo de la GBL fue realizado en fase de vapor. Se realizó en los Laboratorios de investigación Sadler, bajo contrato con EPSA-US. La fuente de referencia No. 223436 NIST/EPA/NIH MS Database.

Los alargamientos asimétricos de C-O-C dan una banda intensa en  $1036\text{ cm}^{-1}$ .

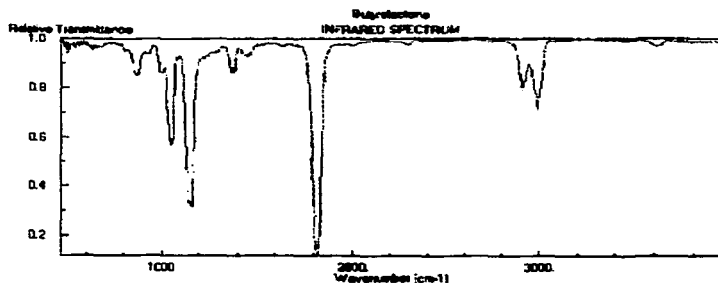
Entre  $1170\text{ cm}^{-1}$  y  $1240\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las bandas de absorción de los alargamientos asimétricos debidos al enlace C-O.

En  $1377\text{ cm}^{-1}$  encontramos una banda de absorción debida al enlace formado por O=C-O-CH<sub>2</sub>.

Entre  $1423$  y  $1462\text{ cm}^{-1}$  encontramos las bandas de absorción debidas a la flexión del enlace C-H y que comprueba la presencia de grupos metílenos.

En  $1774\text{ cm}^{-1}$  encontramos la banda de absorción del C=O que forma parte de una lactona de cinco miembros.

Entre  $2916\text{ cm}^{-1}$  y  $2990\text{ cm}^{-1}$  se encuentran las bandas de absorción debidas a los alargamientos de C-H de los grupos metílenos contenidos en la molécula.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### 3.4 Espectro de masas de la GBL

El espectro de masas de la GBL presenta un  $m/z$  de aproximadamente 86, el cual se propone sea el pico molecular ( $M^+$ ).

En  $m/z$  58 ( $M-28$ ), se propone exista la especie  $\text{CH}_2\text{CO}-\text{O}^+$

A  $m/z$  42 ( $M-44$ ) suponemos que puede encontrarse el ión  $\text{CH}_2 \text{CH}_2 \text{CH}_2^+$

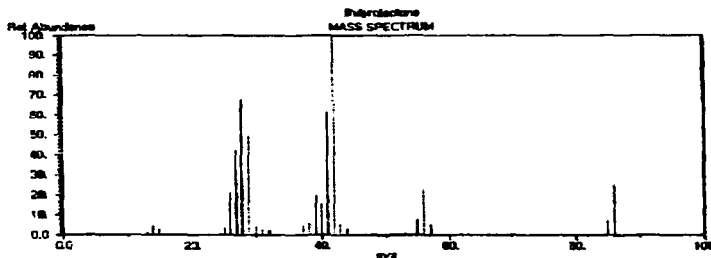
En  $m/z$  28 ( $M-58$ ) suponemos la presencia del ión  $\text{CH}_2 \text{CH}_2^+$

En  $m/z$  14 ( $M-72$ ) suponemos la existencia del ión  $\text{CH}_2^+$

El espectro de masas fue realizado en el centro de datos de espectros de masas del NIST, en 1990. Dependiente de la Secretaría de Comercio de Estados Unidos de América.

El espectro de masas fue realizado mediante la técnica de impacto electrónico (70eV).

En un espectrómetro de masas NBS, HP MSD acoplado a u GC, la temperatura de la muestra fue de 280 °C y la temperatura de la fuente fue de 240°C. Este espectro tiene un número EPA: MS 114691.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



#### 4. Propiedades Químicas

Las propiedades químicas del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico, están definidas por los grupos funcionales presentes en su estructura que son el grupo hidroxilo  $-\text{OH}$  y el grupo carboxílico  $-\text{COOH}$ .

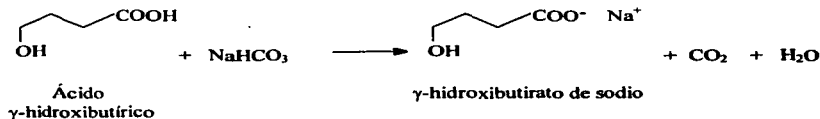
El Comportamiento químico característico de los ácidos carboxílicos queda determinado por su grupo funcional, el carboxílico  $-\text{COOH}$ . Esta función consta de un grupo carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ) y de un grupo hidroxilo ( $-\text{OH}$ ).

El grupo  $-\text{OH}$  sufre de hecho, casi todas las reacciones  $-\text{pérdida de H}^+$  o reemplazo por otro grupo  $-$ , pero lo hace de un modo que sólo es posible gracias a la presencia del  $\text{C}=\text{O}$ .

El orden en que se muestran las propiedades químicas del GHB, es sólo eso, un orden, ya que al contener en la misma molécula dos grupos funcionales, estos reaccionarán simultáneamente y no de manera aislada.

##### 4.1 Reacciones en las que interviene el grupo carboxílico

###### Reacciones debidas a su acidez

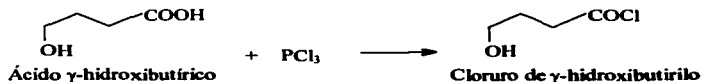


La facilidad para obtener la sal de sodio, radica en el hecho de que el GHB pierde con facilidad un protón, debido al fenómeno de resonancia que existe en el grupo carboxílico de la molécula, ya que la carga negativa es mejor repartida entre los dos oxígenos. De manera que la principal reacción del GHB serán las reacciones debidas a su acidez.

###### Conversión a derivados funcionales

###### A. Cloruros de Ácido

Se preparan por sustitución del  $-\text{Cl}$  por el  $-\text{OH}$  del ácido carboxílico. Se emplean a menudo tres reactivos: Cloruro de tionilo,  $\text{SOCl}_2$ ; tricloruro de fósforo,  $\text{PCl}_3$ , y pentacloruro de fósforo,  $\text{PCl}_5$ .



TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

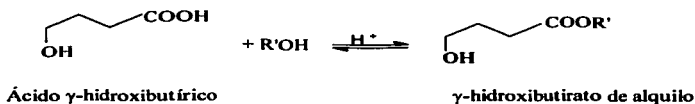


### B. Conversión a ésteres

Esta conversión puede realizarse vía la formación del cloruro de ácido, previa a la adición del alcohol que se usará en la esterificación.



O bien calentando directamente el ácido carboxílico con un alcohol en presencia de un poco de ácido mineral, ésta reacción es reversible y alcanza el equilibrio cuando aún quedan cantidades apreciables de reactivos.

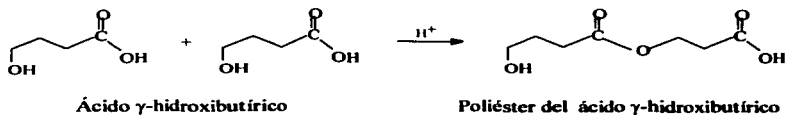


Reactividad de la esterificación  $\text{CH}_3\text{OH} > 1^\circ > 2^\circ (> 3^\circ)$

$\text{HCOOH} > \text{CH}_3\text{COOH} > \text{RCH}_2\text{COOH} > \text{R}_2\text{CHCOOH} > \text{R}_3\text{CCOOH}$

### Esterificación intramolecular

Como sabemos los ácidos carboxílicos reaccionan con alcoholes para formar el correspondiente éster. Cuando reaccionan dos moléculas del mismo ácido actuando una como el ácido y la otra como el alcohol los productos resultantes son poliésteres. Los poliésteres pueden formarse de manera espontánea, es decir si se mantiene almacenado el compuesto por largos períodos de tiempo sin moverse.

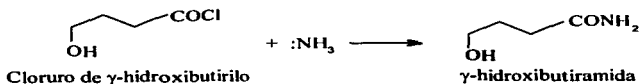


TESIS  
 FALLA DE ORIGEN



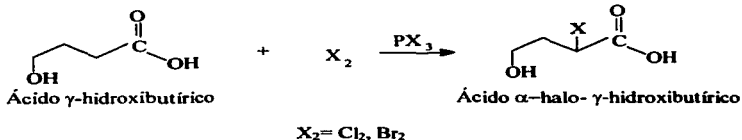
### C. Conversión a amidas

Las amidas se obtienen del reemplazo del  $-OH$  del ácido carboxílico por  $-NH_2$ . La forma de preparación más común es mediante la reacción del amoníaco con cloruros de ácido.

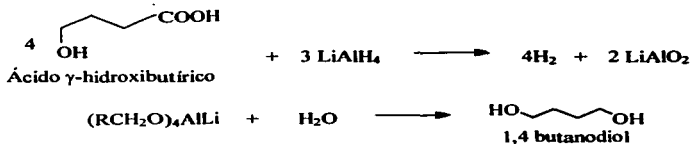


### Sustitución del grupo alquilo. Halogenación alfa de ácidos alifáticos

#### 1. Reacción de Hell-Volhard-Zelinsky



#### Reducción de ácidos carboxílicos



#### Descarboxilación

Los ácidos carboxílicos pueden perder el grupo  $-COOH$  en forma de  $CO_2$  mediante calentamiento, esta descarboxilación puede ser del ácido en forma libre o en forma de sal. Aunque esta reacción no la dan los ácidos carboxílicos simples.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

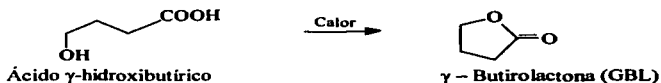


### Formación de lactonas

El ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico, es un hidroxiaácido, es decir ácido y alcohol a la vez, en algunos casos y bajo ciertas condiciones específicas, se produce una esterificación intermolecular, de modo que un  $\gamma$ -hidroxiaácido pierde agua espontáneamente para generar un éster cíclico, conocido como lactona, en este caso es la  $\gamma$ -butirolactona.

Los  $\gamma$ -hidroxiaácidos son fácilmente lactonizados por tratamiento con ácido, o frecuentemente se da la lactonización al permanecer los recipientes que los contienen almacenados e inmóviles durante un largo periodo de tiempo, aunque por esta vía es más fácil que se de la formación de un poliéster.

Los  $\gamma$ -hidroxiaácidos pueden ser convertidos a sus correspondientes lactonas preparando ésteres de 2-piridintiol y sometiendo a reflujo en xileno.



### 4.2 Reacciones en las que interviene el grupo -OH

El grupo hidroxilo es susceptible de reaccionar mediante el rompimiento de uno de dos enlaces: el enlace C-OH, con eliminación del grupo hidroxilo; o bien el enlace O-H, con eliminación de -H. En ambas reacciones puede existir sustitución en la que reemplaza al -OH ó -H; o bien eliminación con la generación de un doble enlace.

El grupo -OH puede protonarse, pero su carácter ácido le permite convertirse en alcóxido y que éstos puedan utilizarse como reactivos nucleofílicos y bases.

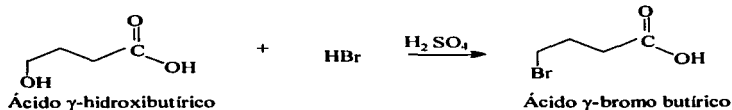
Las propiedades químicas del grupo -OH quedan definidas por su acidez/basicidad, su poder nucleofílico, su conversión en compuestos de muchos tipos -halogenuros y sulfonatos de alquilo-. El reemplazo del grupo -OH puede ser en forma directa, o mediante un halogenuro o sulfonato de alquilo.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



#### 4.2.1 Reacciones que involucran la ruptura del enlace C-OH

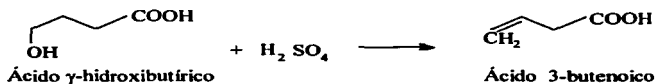
##### Reacción con halogenuros de hidrógeno



Reactividad de HX:  $\text{HI} > \text{HBr} > \text{HCl}$

Reactividad de ROH: alílico > bencílico >  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$  (GHB)

##### Deshidratación



Reactividad de ROH:  $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$  (GHB)

En ambas reacciones se requiere la presencia de ácido para convertir al alcohol en el verdadero sustrato, el alcohol protonado.

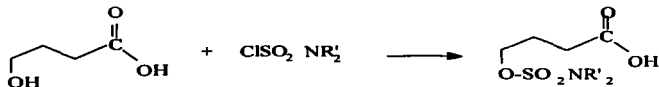
El enlace carbono-oxígeno sufre una ruptura heterolítica. El alcohol protonado pierde con facilidad la molécula débilmente básica que es el agua. Este medio ácido requerido para la protonación limita la elección de nucleófilos o bases.

##### Conversión a aminas

Los alcoholes pueden ser convertidos a aminas de una manera directa. La sal del alcohol es tratada con cloruro de sulfamilo, para dar un éster de sulfamato, el cual en calentamiento se reorganiza para dar un zwitterión. La hidrólisis de estos da la amina.

**FALLA DE ORIGEN**

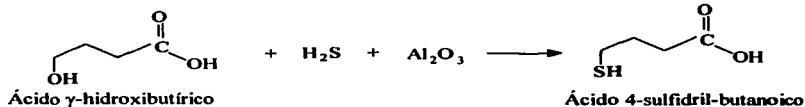




R' = metilos

### Conversión a mercaptanos

Los mercaptanos pueden ser preparados de alcoholes. Un método involucra tratamiento con H<sub>2</sub>S y un catalizador como Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, este método es limitado a alcoholes primarios.



### Conversión a nitrilos

Los alcoholes primarios, secundarios y terciarios son convertidos a nitrilos, con buenos rendimientos por tratamiento con NaCN, Me<sub>3</sub>SiCl, y una cantidad catalítica de NaI en DMF-MeCN (dimetilformamida-acetonitrilo)

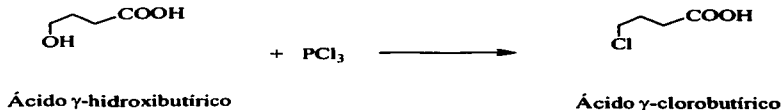


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### Formación de haluros de alquilo de alcoholes

Los alcoholes pueden ser convertidos a haluros de alquilo con algunos reactivos, los más comunes de ellos son halogenuros de hidrógeno (HX) y haluros de ácidos inorgánicos, tales como  $\text{PCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{POCl}_3$ , etc. El HBr es comúnmente usado para bromar y el HI para los yoduros de alquilo. Estos reactivos se generan in situ del ión haluro y un ácido como fosfórico o sulfúrico. La reacción puede ser usada para preparar haluros primarios secundarios y terciarios, sin que se presenten problemas de rearrreglo.



### 4.2.2 Reacciones que involucran la ruptura del enlace O-H

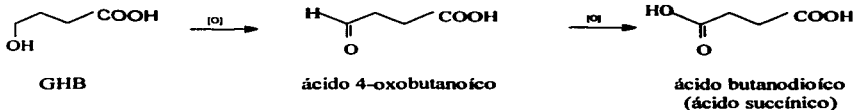
#### Oxidación

La oxidación del grupo  $-\text{OH}$  implica la pérdida de uno o más hidrógenos (hidrógenos  $\alpha$ ) del carbono que tiene el grupo  $-\text{OH}$ .

Si el  $-\text{OH}$  se encuentra en un carbono primario, y pierde un hidrógeno  $\alpha$ , se obtendrá un aldehído y si pierde ambos se tendrá un ácido carboxílico.

Algunos ejemplos de agentes oxidantes que pueden ser utilizados para realizar la oxidación son N-bromosuccinimida y compuestos relacionados, estos agentes son quimioselectivos y frecuentemente oxidan grupos hidroxilo sin interferir con otros grupos oxidables.

Otra vía para realizar la oxidación de los grupos hidroxilo es mediante la formación de sus ésteres, esto es una oxidación indirecta. Finalmente también podemos oxidar alcoholes por deshidrogenación catalítica, siendo el cromito de cobre el catalizador más frecuentemente usado, aunque pueden usarse otros como la plata y el cobre.

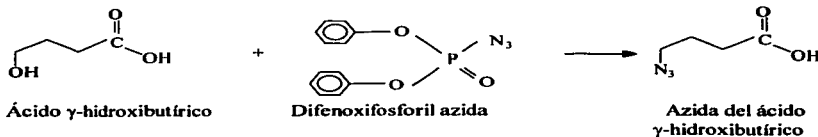


**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



### Formación de Azida

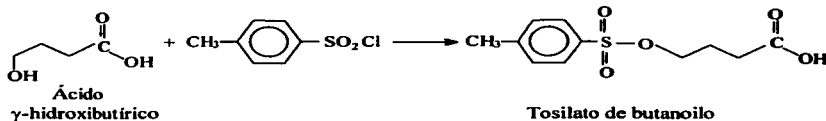
Alcoholes primarios y secundarios pueden ser convertidos a azidas con difenoxifosforil azida  $(\text{PhO})_2\text{PON}_3^4$



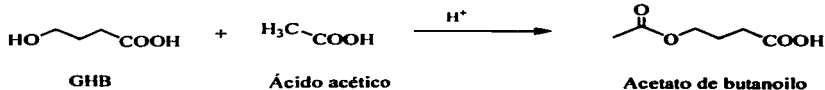
### Esteres

#### 1. Inorgánicos

Esta conversión puede realizarse vía la formación del cloruro de ácido, o bien calentando directamente el ácido carboxílico con un alcohol en presencia de un poco de ácido mineral, ésta reacción es reversible y alcanza el equilibrio cuando aún quedan cantidades apreciables de reactivos.



#### 2. Orgánicos

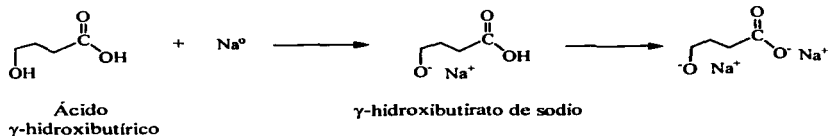


4. March J. Advanced Organic Chemistry. Reactions, mechanisms and structure. John Wiley & sons. 3a ED. United States of America. (1985)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



### Reacción con metales activos

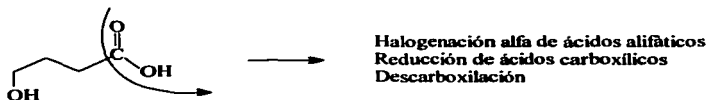
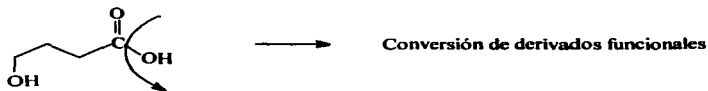


Tanto en la reacción con trihalogenuros de fósforo como en la reacción con metales activos, el grupo funcional, de los presentes en el GHB el que va a reaccionar primero es el grupo carboxílico.

Así aunque en la reacción con trihalogenuros de fósforo se da un rompimiento del enlace C-OH, este rompimiento es mayor en el -OH del grupo carboxílico, de igual manera sucede con la reacción con metales activos, la ruptura del enlace CO-H se ve favorecido en el grupo carboxílico, reaccionando este y no la parte del alcohol.

### PROPIEDADES QUÍMICAS

#### 1. Reacciones en las que interviene el grupo carboxílico

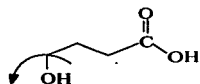


**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



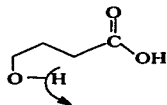
2. Reacciones en las que interviene el grupo alcohol

2.1 Reacciones que involucran la ruptura del enlace C-OH



Reacción con halogenuros de hidrógeno  
 Deshidratación  
 Conversión a aminas, mercaptanos y nitrilos  
 Formación de haluros de alquilo  
 Formación de azidas

2.2 Reacciones que involucran la ruptura del enlace O-H



Oxidación  
 Formación de ésteres  
 Reacción con metales activos



## 5. Síntesis de GHB

La síntesis la dividiremos en síntesis *in vivo* y síntesis *in vitro*.

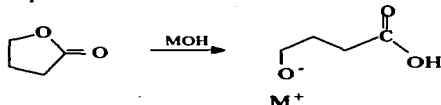
A su vez la síntesis *in vitro* la revisaremos desde el punto de vista de síntesis reportadas y predicciones sintéticas propuestas basándonos en las propiedades químicas de los reactivos y la literatura convencional disponible.

### 5.1 Síntesis de GHB *in vitro*

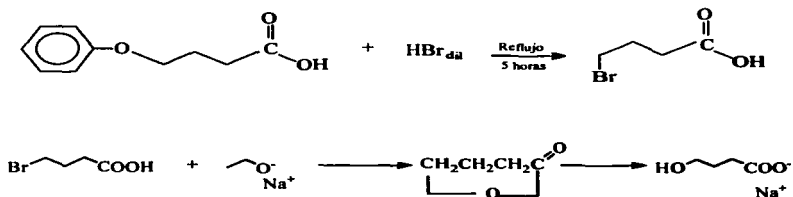
Las síntesis reportadas incluyen al ácido GHB, su sal y a la  $\gamma$ -butirolactona (GBL).

El método más simple para producir GHB es por la hidrólisis de la lactona correspondiente (GBL). La hidrólisis del éster puede hacerse por dos vías: una reacción catalizada por ácido y una reacción catalizada por base. La reacción catalizada por base es la reacción de elección, ya que la reacción no es reversible como la reacción catalizada por ácido y también porque se obtienen mayores rendimientos, al obtener la sal de sodio del GHB ésta es más estable, además de que es más fácilmente absorbido por el organismo.

La reacción es equimolar y se desplaza hacia productos fácilmente si el medio de reacción es etanol diluido en comparación de soluciones acuosas.



Marvel and Birgimer<sup>3</sup>, en 1929, prepararon la sal de sodio del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico mediante el siguiente procedimiento general:



<sup>3</sup> Marvel and Birgimer J. Am. Chem. Soc 51 260-2 (1929)

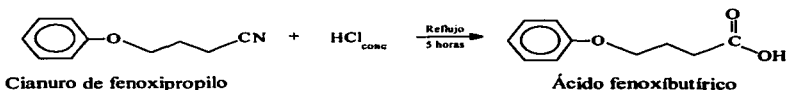
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



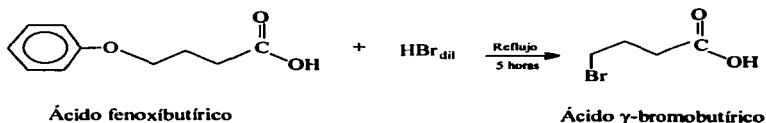
Las reacciones no son esencialmente nuevas, los métodos son descritos detalladamente para hacer posible la fácil obtención de cualquier cantidad considerable de este compuesto. El  $\gamma$ -bromobutírico fue obtenido por el método desarrollado por Merchant, Wickert y Marvel<sup>6</sup>, para convertir fenoxiácidos a los correspondientes bromoácidos. El bromoácido es convertido a GBL por el método de Choves<sup>7</sup>. La lactona fue saponificada por la vía usual de una solución diluida de hidróxido de sodio.

El procedimiento experimental descrito, es el siguiente:

**Ácido  $\gamma$ -fenoxibutírico:** 500 gramos de cianuro de fenoxipropilo y 2.5 litros de HCL concentrado (gravedad específica 1.19) se someten a reflujo durante 5 horas. El ácido fenoxibutírico fue extraído con benceno, el benceno se evapora y el producto se destila bajo presión reducida. El rendimiento fue de 340 gramos (61% de la cantidad teórica), p.e. 192-197 ° (18 mmHg).

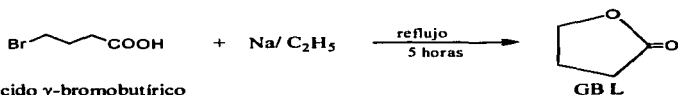


**Ácido  $\gamma$ -bromobutírico:** 340 gramos de  $\gamma$ -fenoxibutírico en 550 mL de ácido bromhídrico al 48% fue colocado en un matraz de fondo redondo de un litro, fijado a una columna de fraccionamiento de un metro por medio de un sello de mercurio. La mezcla de reacción fue calentada a tal punto que la temperatura del vapor en lo alto de la columna fue de cerca de 120°. Luego de 5 horas no destiló más fenol. La mezcla de reacción fue diluida con agua y el ácido  $\gamma$ -bromobutírico fue extraído con éter. El rendimiento fue 220 gramos (70% de la cantidad teórica) p. e. 124-127 ° C (7 mmHg).



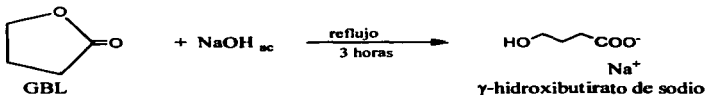
**$\gamma$ -butirolactona:** 7.8 gramos de sodio en 500 mL de alcohol absoluto fue adicionado 60.5 gramos de ácido  $\gamma$ -bromobutírico. La mezcla de reacción se hierve bajo reflujo 5 horas. Durante este tiempo es separado el bromuro de sodio.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



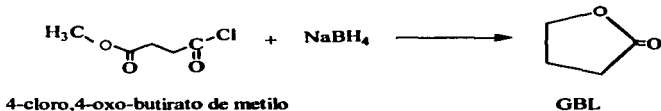
El alcohol se destila mediante baño de vapor y la lactona fue separada del bromuro de sodio por extracción con éter. El éter fue evaporado y la lactona destiló bajo presión atmosférica. El rendimiento fue 21.2 gramos (67% de la cantidad teórica), p.e. 202-206°, gravedad específica 28/28 1.1054,  $n_D^{26.5}$  1.4343.

$\gamma$ -hidroxibutirato de sodio: 16.3 gramos de GBL y 7.4 gramos de hidróxido de sodio disueltos en 30 mL de agua, se hierven bajo reflujo por 3 horas. Al término de este tiempo se adiciona más agua para disolver la sal y la solución fue filtrada y evaporada para secarla bajo presión reducida. La sal fue recristalizada de etanol, se obtienen 11.5 gramos (40 % de la cantidad teórica).



Este método trabaja bien, pero el rendimiento es pobre y el producto contiene ciertas cantidades de lactona, haciéndolo muy básico antes de su neutralización. No es necesario agregar agua después de terminada la reacción. Puede ser necesario filtrar ya que comúnmente es turbia. El matraz de reacción puede ser cubierto en su interior con un sólido blanco-grisáceo, el cual es fácilmente removido mediante agitación con un poco de solución de hidróxido de sodio concentrado.

En 1949, Saul, W. Chaikin, et al<sup>6</sup>, haciendo uso de la reducción con borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) y partiendo de 4-cloro,4-oxo butirato de metilo,  $\text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$  obtienen GBL con punto de ebullición a 12 mmHg de 87-87.5° con un rendimiento del 40%.



6. Merchant, Wickert and Marvel, (1927) J. Am. Chem. Soc. 49, 1828.

7. Cloves, (1901), Ann. 319,367.

8. Chaikin and Brown J. Am. Chem. Soc 71 122-5 (1949)

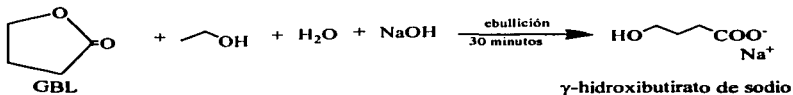
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**





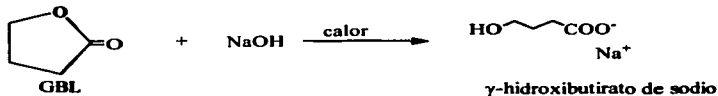
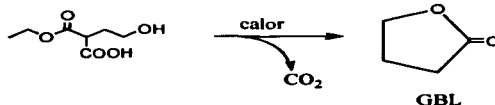
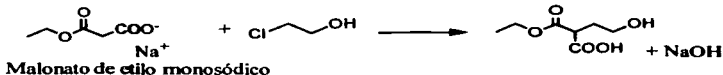
A. P. Arendaruk<sup>9</sup>, en 1963, obtiene la sal de sodio de GHB mediante la hidrólisis alcalina de la GBL de la siguiente manera:

A una solución caliente de 225 mL de etanol rectificado, 45 mL de agua y 220 g de hidróxido de sodio se adicionan 489 g de GBL, lentamente y con agitación, la mezcla se mantiene en ebullición durante 30 min. El precipitado cristalino obtenido del etanol, rinde 560 g de  $\gamma$ -hidroxibutirato de sodio.



Otra vía de preparación del GHB es:

A una mol de sal monosódica de malonato de etilo en etanol se le adiciona una mol de 2-clorooctano ( $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ). Se filtra, al filtrado se le agrega un poco de agua y se calienta entre 90-92° hasta tener un pH 4.5-5. El producto obtenido se descarboxila por calentamiento para dar 75% de GBL. Una mol de lactona fue calentada en una solución de hidróxido de sodio ( $\text{NaOH}$ ), para dar 98%  $\gamma$ -hidroxibutirato de sodio. Este método es patente de Laboratorios Coca, S.A. de 1966<sup>10</sup>.



9. Arendaruk, Med. Prom 17 (6), 6-8 (1963)

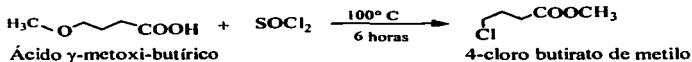
10. Pat Span 323.529, (1966) Laboratorios Coca, S. A.

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

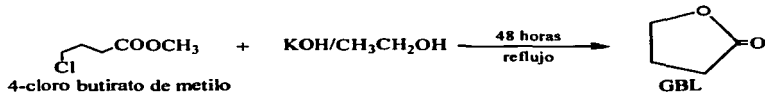


Para preparar GBL se puede hacer uso del siguiente método<sup>11</sup>.

A el ácido  $\gamma$ -metoxi-butírico,  $\text{MeO}(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$  se le adicionan 5g de cloruro de tionilo  $\text{SOCl}_2$ , se calienta durante 6h a  $100^\circ\text{C}$  y se obtiene el 86% de 4-cloro butirato de metilo o  $\gamma$ -cloro butirato de metilo  $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{Me}$ .

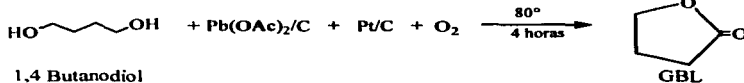


Si se trata el 4-cloro butirato de metilo con potasa alcohólica mediante reflujo durante 48h, se produce el 67.5% de GBL, cuyo punto de ebullición a 735 mmHg es  $197\text{-}200^\circ\text{C}$ .



También podemos preparar GBL a partir de 1,4 butanodiol (1,4BD) en presencia de oxígeno.

Existen dos métodos, ambos patentes japonesas, en el primero<sup>12</sup>, la deshidrogenación oxidativa se lleva a cabo mediante soportes catalíticos con platino y/o paladio y soportes catalíticos de compuestos de plomo. Se burbujea el oxígeno dentro de la mezcla de dioxano, 1,4 Butanodiol,  $\text{Pb}(\text{OAc})_2/\text{C}$  y  $\text{Pt}/\text{C}$  a  $80^\circ$  durante 4horas, se obteniéndose el 99% de GBL.



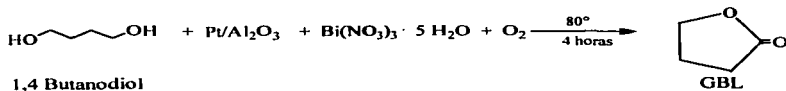
El otro método<sup>13</sup>, realiza la deshidrogenación oxidativa haciendo uso de catalizadores que contienen compuestos de platino y bismuto. Se burbujea el oxígeno dentro de la mezcla formada por dioxano, 1,4 BD,  $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$  y  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  a  $80^\circ$  durante 4horas dando el 99% de rendimiento de GBL.

11. J. Am. Chem. Soc. 63 2488-90 (1941).

12. Pat Jpn JP 05286958, (1992).

13. Pat Jpn, JP 0586959, (1992).

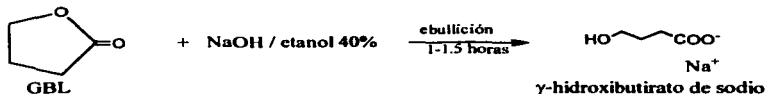
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Mencionamos la síntesis de GBL, al servir como precursor del GHB mediante hidrólisis con álcali (NaOH) obteniéndose la sal de sodio del ácido. La administración de GBL produce efectos similares a GHB, por ser interconvertida a GHB en el organismo, principalmente en el cerebro.

### 5.2 Procedimiento de laboratorio para la síntesis de GHB<sup>14</sup>:

Colocar 30 gramos de NaOH puro (NO use lejía) y 100 mL de etanol al 40% en un matraz de fondo redondo de dos bocas, agite y disuelva la mayor cantidad de NaOH que se pueda disolver en el etanol (Precaución! la disolución del NaOH es muy exotérmica). Todo el NaOH no puede disolverse. Adicione perlas de ebullición y coloque sobre una manta de calentamiento (aún no inicie el calentamiento), coloque un condensador de agua al matraz. Conecte a la llave de agua fría e inicie el flujo de agua. Coloque un embudo de separación en la otra boca del matraz, que contenga 65 mL de GBL pura. Inicie el calentamiento, llevando la mezcla de reacción a ligera ebullición, cuando todo el NaOH se ha disuelto, inicie la adición de la GBL poco a poco, si se adiciona demasiado de una vez, la solución puede hervir violentamente y obstruir el condensador.



Idealmente se puede monitorear la reacción con CCF (cromatografía de capa fina), pero un simple chequeo del pH con papel pH universal es suficiente. Cuando el pH se encuentre por debajo de 7, detener el calentamiento. Esto normalmente ocurre en una hora o probablemente después de una hora y media. Si el pH no se encuentra por debajo de 7 luego del tiempo de reflujo, ajuste el pH a neutralidad con HCL diluido o con ácido cítrico concentrado. La adición del ácido es exotérmica lo cual hace hervir a la solución otra vez, se puede adicionar más lactona y permitir a la solución hervir unos minutos más.

Luego se reduce el volumen de la solución mediante ebullición hasta aproximadamente 75-100 mL. Se pueden recuperar los solventes mediante destilación si así se desea. Cuando la solución tiene un volumen de 75 mL, su temperatura es usualmente de 135°C. Diluir la solución mientras aún esta caliente con 150 mL de agua destilada, para prevenir su

14. [www.erowid.org/chemicals/ghb](http://www.erowid.org/chemicals/ghb). 23 de Mayo 2002. 12:00

TRABAJOS CON  
FALSA DE ORIGEN



solidificación cuando llegue a temperatura ambiente. Con esta dilución, la dosificación de 5 mL, corresponde a una solución al 50% de GHB.

La solución es perfectamente clara y tiene un sabor ligeramente salado. Puede ser muy ligeramente amarilla, pero no mucho si se usó GBL lo suficientemente pura. Si cualquier neutralización se usó en el proceso, los cristales de citrato de sodio o de cloruro de sodio pueden depositarse en la solución, lo cual daña bastante el sabor.

Mediante un análisis de HPLC (cromatografía de líquidos de alta resolución), realizado a un lote hecho como se indica antes, se obtienen los siguientes resultados:

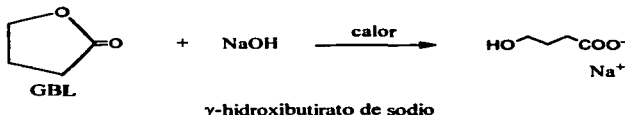
% Peso	
Na-GHB	54.4
Agua	39.5
Etanol	5.6
Lactona	0.3
Otros	0.2

Se usó vodka absoluto como etanol al 40%, los otros 0.2%, son probablemente alcoholes superiores encontrados en el vodka.

Es sorprendente que si se usan reactivos puros, la recristalización del GHB no es necesaria, ya que cuenta con una pureza aceptable. La pureza de la lactona usada en la síntesis mejora el sabor del producto. Se puede sustituir el NaOH por KOH (42 gramos se requieren para seguir el procedimiento anterior), dando un producto similar. La sal de sodio es ligeramente menos activa, es menos soluble en agua y tiene un sabor más salado.

Las preparaciones caseras de GHB que se realizan con recetas obtenidas en la internet y *kits* adquiridos mediante el correo, inician con GBL y abren el anillo adicionando álcali, usualmente hidróxido de sodio y agua. Cuando la mezcla anterior es calentada se forma el GHB. Si el hidróxido de sodio no es completamente consumido en la reacción y el pH no es neutralizado con ácido, el líquido puede ser fuertemente alcalino.

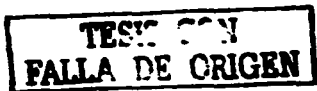
En los sitios web, donde se vende GHB, se encuentran instrucciones detalladas paso a paso para su producción, realizadas por fotografías a color.



### 5.3 Síntesis de GHB *in vivo*

La síntesis *in vivo* mencionaremos que *Sacharomyces elipsoideus* mediante desaminación de aminoalcoholes produce la formación de alcoholes superiores y algunos ácidos como ácido L(+)-glutámico, ácido succínico y ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico<sup>15</sup>.

15. Antoniani Lc and Clouff. *Ann Chim Applicata* 38, 429-433 (1948).



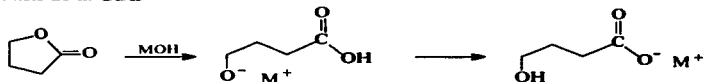


Por otro lado el *Clostridium aminobutyricum* realiza la conversión de  $\gamma$ -aminobutirato a  $\gamma$ -hidroxibutirato<sup>16</sup>.

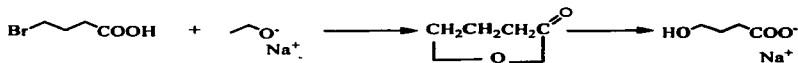
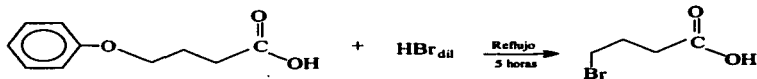
Por el momento solo mencionaremos que principalmente en el cerebro humano también se realiza la conversión de GBL y ácido  $\gamma$ -aminobutirico en GHB.

### Síntesis de GHB

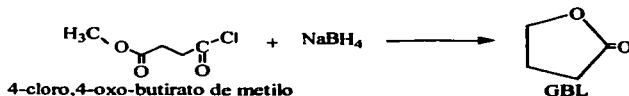
#### 1. Hidrólisis de la GBL



#### 2. A partir de bromoácidos generados de su correspondiente fenoxiácido.



#### 3. Reducción mediante el borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>)

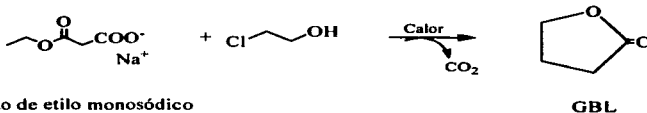


16. Hardman and Stadman J. Biol. Chem 238, 2081-2087 (1963).

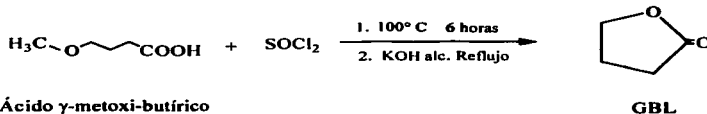
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



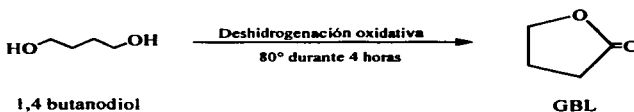
4. A partir de la sal monosódica de malonato de etilo.



5. A partir del ácido  $\gamma$ -metoxi-butírico



6. Mediante deshidrogenación oxidativa del 1,4 butanodiol



## 6. PREDICCIONES SINTÉTICAS

Las predicciones sintéticas que se presentan están basadas en las propiedades químicas de los compuestos que se toman como materia prima y en función del producto final que se desea obtener que es el GHB.

En una primera instancia proponemos la síntesis de un intermediario que contenga un doble enlace en posición uno, para que sea susceptible de reaccionar en un proceso de hidratación de ese doble enlace mediante el método de hidrobromación-oxidación, ya que de los métodos revisados es el único que no sigue la regla de Markonikov, esto es el grupo hidroxilo (-OH), se adiciona en el carbono que contiene el menor número de hidrógenos, con lo cual se obtiene un grupo hidroxilo en posición 4 (o en posición  $\gamma$ ).

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

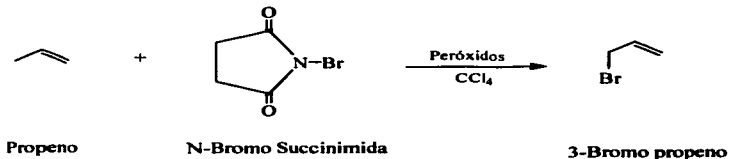


## 6.1 Hidroboración-oxidación

### Obtención de 1-propeno nitrilo.

La obtención de 1-propeno nitrilo se propone que se realice a partir del propeno, ya que las olefinas pueden ser halogenadas, en este caso, bromada en posición alílica por un gran número de reactivos, de los cuales N-bromo succinimida (NBS) es el reactivo más comúnmente empleado. Cuando se usa este reactivo, para realizar la bromación la reacción se conoce como Bromación de Wohl-Ziegler, la reacción se realiza en un solvente no polar el más utilizado es el tetracloruro de carbono ( $\text{CCl}_4$ ).

Para realizar la bromación pueden usarse otras N-bromoamidas incluyendo varias N-bromohidantoínas y N-bromocaprolactamas. Con cualquier reactivo, se necesita de un iniciador, este es usualmente un peróxido y menos frecuente es el uso de luz ultravioleta, (uv).



Usualmente la reacción es bastante específica a la posición alílica, lo que conduce a obtener altos rendimientos.

La función de la N-succinimida es proveer una fuente de baja concentración y constante a la vez de  $\text{Br}_2$  y para consumir o atrapar el HBr producido durante la reacción.

Se propone la formación de un nitrilo, para que luego del proceso de hidroboración se realice una hidrólisis ya sea ácida o alcalina y de esta manera se obtenga un ácido carboxílico.

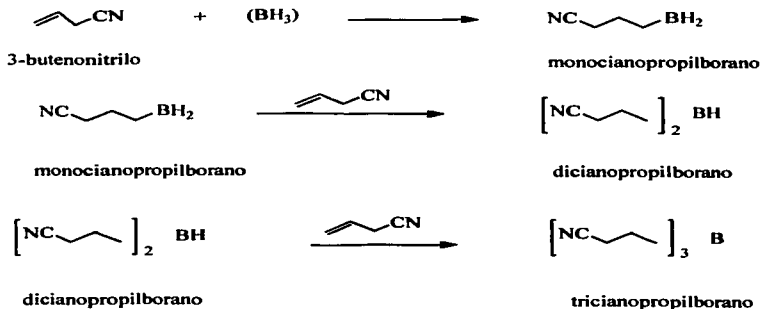
La formación de un nitrilo implica la sustitución del ión bromuro por el ión cianuro (nitrilo), en un disolvente que disuelva ambos reactivos, por ejemplo el dimetilsulfóxido (DMSO), en el cual la reacción puede ser realizada a temperatura ambiente y rápidamente. El ión cianuro es una base fuerte, por lo que este ión fuertemente básico puede separar un protón, por lo que puede ocurrir tanto una sustitución como una eliminación. Para los halogenuros primarios no existe esta competencia entre la sustitución y la eliminación. En esta reacción no existe interferencia de otros grupos que se encuentren en la molécula.



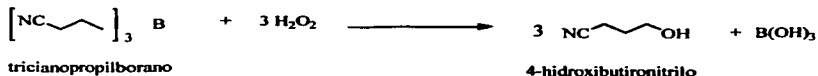
TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



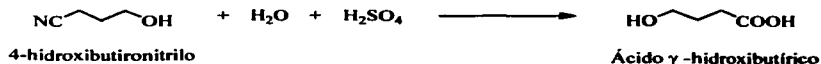
La siguiente etapa dentro de la formación del GHB, es someter al 1-butenonitrilo a un proceso de hidrobioración-oxidación, como ya se mencionó este proceso hidrata el doble enlace, lo que resulta en la formación de un grupo hidroxilo. En esta reacción el borano se adiciona en forma cruzada al doble enlace, utilizando éter como disolvente. Para este tipo de reacciones pueden usarse las mezclas comerciales de complejos de borano con tetrahidrofuran, dimetil sulfóxido o aminas terciarias. El proceso no puede ser detenido con la adición de una molécula de  $\text{BH}_3$ , ya que el  $\text{RBH}_2$  resultante se adiciona a otra molécula de olefina para dar  $\text{R}_2\text{BH}$ , el cual en turno se adiciona a una tercera molécula de olefina, así que el producto aislado es un trialquilborano.



El siguiente paso es realizar una oxidación del alquilborano, proceso en el cual el boro es reemplazado por el hidroxilo (-OH). En este paso se hace uso de peróxidos alcalinos.



Finalmente se realiza la hidrólisis del 4-hidroxi-butironitrilo, esto se logra hirviendo el nitrilo en presencia de ácido o en presencia de base, según lo que se desee obtener ya sea el ácido o la sal del ácido.



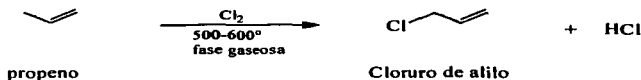
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



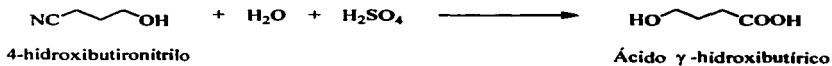
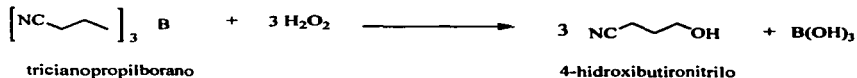
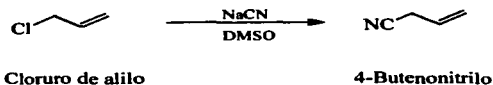


## 6.2 Radicales libres/hidrobtoración-oxidación

Otra forma de generar el nitrilo es haciendo uso de halogenación alílica que se realiza en fase gaseosa. En este procedimiento se sustituye un protón por el halógeno. En este caso existe adición del halógeno, solo que a temperaturas elevadas es expulsado, antes de que ocurra la segunda etapa de la adición de radicales libres. La formación de este tipo de compuestos se basa en que los hidrógenos unidos a carbonos con doble enlace (hidrógenos vinílicos) son más difíciles de separar que los hidrógenos primarios, mientras que los hidrógenos alílicos (hidrógenos de un carbono adyacente a una doble ligadura) resultan más fáciles de separar.



El siguiente paso es sustituir el halógeno por el ión cianuro para obtener el 1-butenonitrilo, necesario para la formación del GHB, mediante el proceso de hidrobtoración-oxidación, ya mencionado en el inciso anterior.



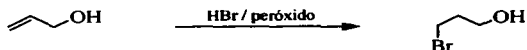
## 6.3 Radicales libres

Otra vía de preparación del GHB, es mediante un proceso que involucra radicales libres. Cuando se agregan peróxidos a la mezcla de reacción de una olefina y bromuro de hidrógeno, ocurre la adición del Bromuro mediante un mecanismo de radicales libres y la

TEST CON  
 FALLA DE ORIGEN



orientación es anti-Markonikov, donde el principal efecto parece ser el estérico. Bajo estas condiciones todos los sustratos del tipo  $\text{CH}_2=\text{CHX}$ , son preferentemente atacados en el  $\text{CH}_2$ , sin importar la naturaleza de X o del radical atacante, esto es causado por la formación de un intermediario secundario que es estéricamente preferido.



1-hidroxi-2-propeno

3-bromo-propanol

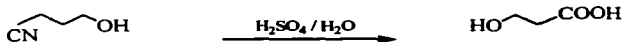
Después vuelve a sustituirse el bromo por el ión ciano.



3-bromo-propanol

4-hidroxi-butanonitrilo

Finalmente se hidroliza el nitrilo ya sea en condiciones ácidas o básicas.

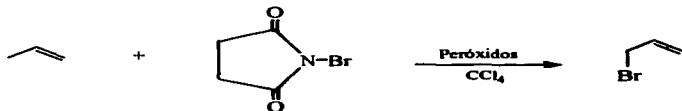


4-hidroxi-butanonitrilo

Ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico

## PREDICCIONES SINTÉTICAS

### 1. Hidroboración -oxidación



Propeno

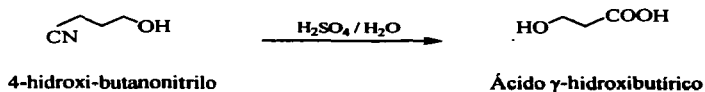
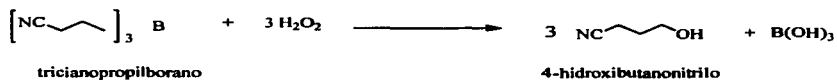
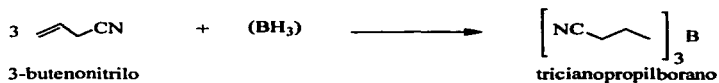
N-Bromo Succinimida

3-Bromo propeno

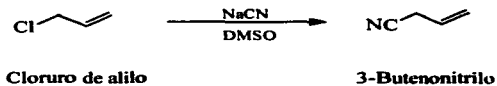
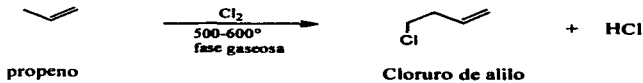
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Hidroboración-oxidación**



**2. Obtención de GHB mediante radicales libres e hidroboración-oxidación.**



**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**





## 7. TOXICOLOGIA DEL GHB

La elección del GHB como una droga *date-rape* se debe a que actúa rápidamente - frecuentemente en 20 minutos -, y a que comúnmente causa desinhibición, pasividad, pérdida de la resistencia, relajación de los músculos voluntarios y amnesia mientras se encuentra bajo la influencia del GHB. Las bebidas alcohólicas potencian los efectos del GHB.

Debido al efecto amnésico, causado por el GHB y la naturaleza del delito de violación, la víctima no reporta el delito sino mucho tiempo después.

En muchos de los casos reportados, a mujeres jóvenes que asisten a bares o fiestas, se les ofrecen mezclas de bebidas que contienen alcohol o bebidas suaves como ponche de frutas, cuando se distraen por un momento, y dejan de vigilar su bebida, individuos extraños adicionan tóxicos a sus bebidas, las mujeres recuerdan que extrañamente se marearon y no recuerdan lo sucedido. Al despertar en un ambiente extraño, con las ropas desgarradas o rotas, la víctima se da cuenta que ha sido sexualmente violada.

En la restauración de la conciencia y la orientación, la víctima puede tener múltiples síntomas que incluyen somnolencia, confusión, aturdimiento, memoria y juicio dañado, inhibición reducida, habilidades motoras dañadas, piernas debilitadas y en general el sujeto se encuentra debilitado y vacilante.

Si recuerda algo de lo sucedido, la víctima puede describir una extraña sensación de parálisis, impotencia e incapacidad de resistirse y una disociación entre la razón y el cuerpo. Los signos vitales, particularmente el pulso y la presión sanguínea, luego de 6 ó 8 horas del incidente se encuentran frecuentemente deprimidos.

Muchos usuarios encuentran que el GHB incluye un agradable estado de relajación y tranquilidad. Los efectos más frecuentes que produce el GHB son sensualidad, leve euforia y una tendencia a conversar. La ansiedad y la inhibición desaparecen dentro de una sensación de entusiasmo, bienestar y agradable somnolencia.

Los efectos de "la mañana siguiente" al uso de GHB, carecen de las desagradables características debilitantes asociadas con alcohol y otras drogas orientadas a la relajación.

El GHB es completamente metabolizado a dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y agua, sin dejar residuos de metabolitos tóxicos. El metabolismo es tan eficiente que el GHB no puede detectarse en orina luego de 4 a 5 horas de haberse ingerido.

El GHB causa un marcado incremento en los niveles cerebrales de acetilcolina y dopamina. El inicio y la duración del incremento en los niveles de dopamina coinciden con las propiedades sedantes/anestésicas del GHB.

### 7.1 TOXOCINÉTICA

Luego de la administración intravenosa de altas dosis de GHB a perros, se obtuvo evidencia de cinéticas de eliminación no lineal. En ratas, se ha observado que tanto la absorción como la eliminación son de capacidad limitada.

Los parámetros farmacocinéticos del GHB han sido investigados en hombres sanos, en pacientes dependientes del alcohol y en pacientes narcolépticos.



## ABSORCIÓN

Las dosis orales parecen ser rápidamente absorbidas del tracto gastrointestinal.

En ocho voluntarios sanos, dosis orales sencillas de GHB de 12.5, 25 y 50 mg/kg de peso, fueron administradas en forma de jarabe, alcanzando concentraciones plasmáticas pico en 25 (intervalo 20-30), 30 (intervalo 20-45) y 45 (intervalo 30-60) minutos respectivamente.

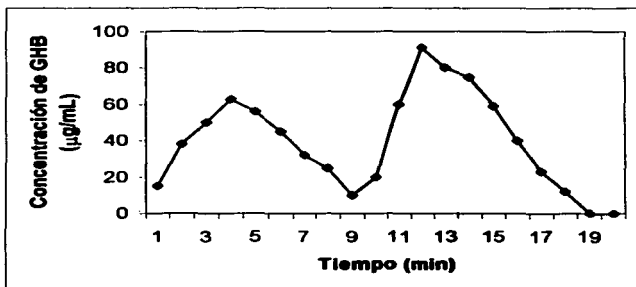
En una serie de seis pacientes narcolépticos (Narcolepsia: Transtornos del sueño, algunos de sus signos y síntomas son: somnolencia en el día, cataplexia, parálisis del sueño y alucinaciones), quienes tomaron dos dosis de 3 gramos de GHB en polvo, disuelto en dos onzas de agua. La solución de GHB fue ingerida completamente, luego de 4 horas se ingirió otra dosis de GHB preparada de la misma forma.

Los resultados de este estudio confirman los primeros reportes y muestran una farmacocinética no lineal.

La concentración máxima ( $C_{max}$ ) fue de  $62.8 \pm 27.4 \mu\text{g/mL}$  y  $91.2 \pm 25.6 \mu\text{g/mL}$ , y se alcanzó en  $40 \pm 6.2$  y  $35.7 \pm 7$  minutos, luego de la primera y segunda dosis respectivamente. El área bajo la curva aparente, se calculó por la regla del trapecoide lineal, hasta la última concentración determinada e incluyendo áreas extrapoladas a tiempo infinito, ( $AUC_{inf}$ ) fue de  $17731.6 \pm 4867 \mu\text{g/mLmin}$ , la depuración oral aparente (dosis/ $AUC_{inf}$ ), fue  $4.2 \pm 1 \text{ mL/min /kg}$ , el volumen de distribución ( $V_{12}/F$ ), fue calculado mediante la relación entre  $CL/F$  y  $z$  que es eliminación a volumen constante, teniendo un valor de  $248.8 \pm 56.1$  minutos.

El área bajo la curva aparente ( $AUC_{inf}$ ) aumenta desproporcionadamente con la dosis; el pico de concentración con la dosis normalizada, disminuye al incrementarse la dosis, mientras que el correspondiente pico del tiempo, también disminuye. Lo cual indica que la absorción del GHB es de capacidad limitada, esto es el organismo solo puede absorber cierta cantidad de tóxico, debido a que el sistema de transporte se satura.

Los resultados anteriores indican que la solución fue fácilmente absorbida.



Figural. Absorción de GHB, en pacientes narcolépticos. <sup>17</sup>

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN



En un diseño de estudio cruzado, en 12 hombres y 12 mujeres voluntarios sanos, siguiendo dos diferentes dosis, los sujetos fueron administrados ya sea con 4.5 o 9 gramos de Xyrem (Xyrem<sup>®</sup>: solución oral de  $\gamma$ -hidroxitubirato de sodio 500 mg/mL), en dos dosis iguales de 2.25 o 4.5 gramos, dados con 4 horas de separación (8 y 12 pm).

El tiempo máximo ( $T_{m\acute{a}x}$ ) fluctuó entre 30-60 minutos y no fue dependiente de la dosis. Lo anterior resultó en 2 picos de concentración plasmática de 26.6 y 60.1  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente para la primera y segunda  $C_{m\acute{a}x}$ , luego de la dosis de 4.5 gramos y 77.6 y 141.7  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente, después de la dosis de 9 gramos. Figura 2.

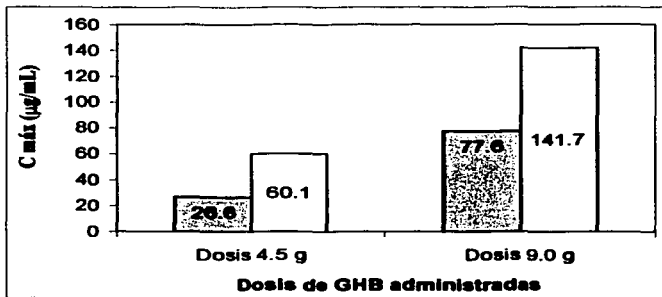


Figura 2. Concentración plasmática máxima, luego de tomar dos diferentes dosis de GHB.<sup>17</sup>

Al duplicar la dosis nocturna de 4.5 gramos a 9 gramos, resultó en un incremento de 3,8 veces la  $AUC_{inf}$ .

Tanto  $C_{m\acute{a}x}$  como  $AUC_{inf}$  aumentan desproporcionadamente entre las dos dosis.

La concentración máxima de GHB fue mayor en cada sujeto luego de la segunda mitad de la dosis nocturna administrada 4 horas más tarde que la primera mitad.

En otro estudio de voluntarios sanos, se evaluó qué efecto tiene el género y la alimentación previa en la farmacocinética del GHB.

Así, para evaluar el efecto del género, se eligieron 18 hombres y 18 mujeres voluntarios sanos, ellos tomaron una dosis de 4.5 gramos de Xyrem en forma post-prandial con un tiempo de dos horas.

La  $C_{m\acute{a}x}$  en hombres y mujeres fue 88.3  $\mu\text{g/mL}$  y 83.0  $\mu\text{g/mL}$  respectivamente, (Figura 3), mientras que el  $T_{m\acute{a}x}$  fue 1.25 horas y 1.14 horas para hombres y mujeres respectivamente, Figura 4.

17. Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in narcoleptic patients. Scharf et al. Sleep 21 (5), (1998) 507-514.

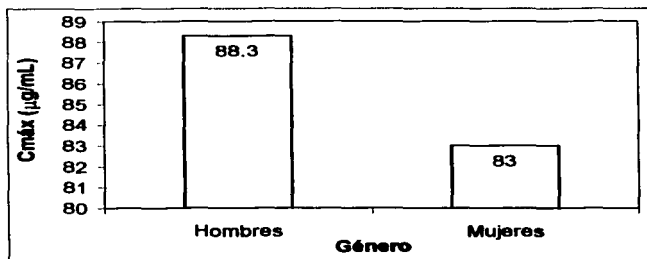


Figura 3. Concentración máxima de GHB, luego de administración post-prandial, en hombres y mujeres sanos. <sup>18</sup>

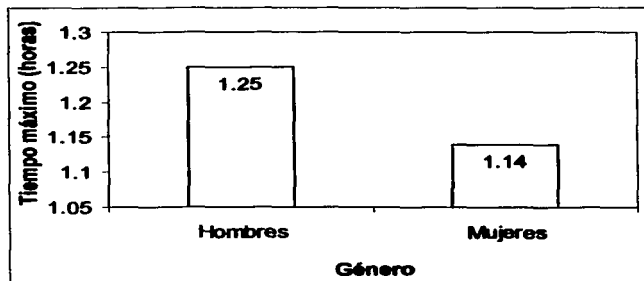
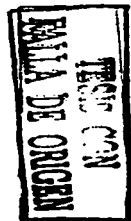


Figura 4. Tiempo máximo de absorción de GHB, luego de administración Post-prandial, hombres y mujeres sanos. <sup>18</sup>



La  $AUC_{inf}$  fue de 241  $\mu\text{ghr}/\text{mL}$  y 233  $\mu\text{ghr}/\text{mL}$  para hombres y mujeres respectivamente, figura 5.

<sup>18</sup>. Xyerm R (sodium oxybate): the effects of gender and food on plasma kinetics. Borges L, Lai A and Oterholm R. A. Journal of clinical Pharmacol 40, 1053, 2000.



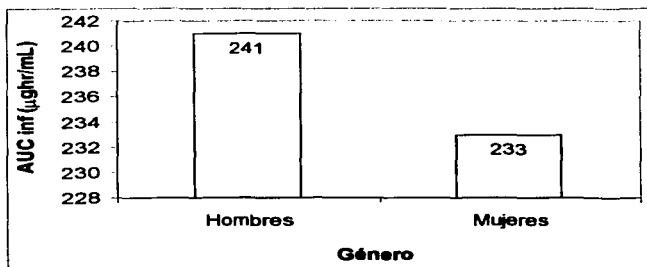


Figura 5. Área bajo la curva aparente ( $AUC_{inf}$ ) para el GHB en hombres y mujeres sanos.<sup>18</sup>

El efecto de coingerir alimentos, se evaluó en 36 mujeres voluntarias sanas, quienes recibieron una dosis de 4,5 gramos de Xyrem en dos ocasiones, separadas por una semana. En un diseño cruzado aleatorio, ellas tomaron la dosis de GHB luego de 10 horas de ayuno nocturno o después de una comida bastante grasosa. Obteniéndose una  $C_{máx}$  de 141.9 µg/mL luego del ayuno y 60.0 µg/mL luego de la comida grasosa, figura 6.

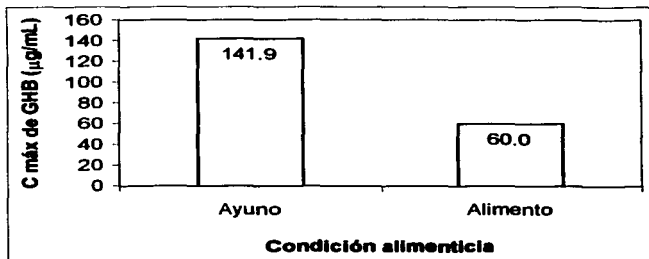


Figura 6. Concentración máxima de GHB, en mujeres sanas.<sup>18</sup>

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

El  $T_{máx}$  0.73 horas en ayuno y 1.77 horas luego de la ingesta de alimentos, Figura 7.  $AUC_{inf}$  282.0 µghr/mL y 180.0 µghr/mL para el ayuno y para la ingesta de la comida grasosa, respectivamente, figura 8.

18. Xyrem R (sodium oxybate): the effects of gender and food on plasma kinetics. Borgen L, Lai A and Okerholm R. A. Journal of clinical Pharmacology 40, 1053, 2000.

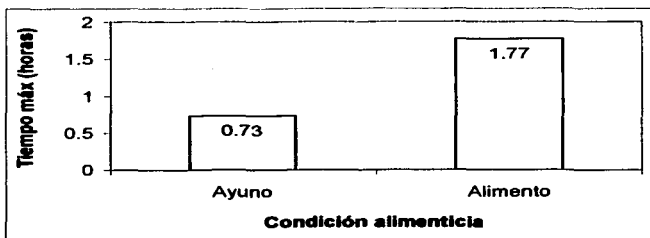


Figura 7. Tiempo máximo de absorción de GHB, en mujeres sanas.<sup>18</sup>

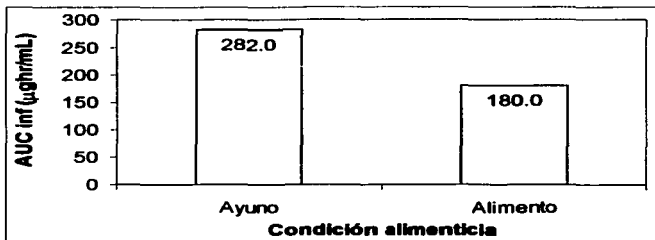


Figura 8. Área bajo la curva aparente para GHB, en mujeres sanas.<sup>18</sup>

TERCER CON  
 FERIA DE ORIGEN

Tanto los valores de  $C_{máx}$ ,  $T_{máx}$ , y  $AUC_{inf}$  fueron todos significativamente diferentes entre las dos condiciones.

Estos dos estudios muestran que la cinética del Xyrem no se ve afectada por el género, mientras que la ingesta de alimentos disminuye la absorción, lo cual se ve reflejado en la reducción del pico en los niveles plasmáticos y reduce la exposición sistémica a la droga. La farmacocinética del GHB fue estudiada en 10 sujetos dependientes del alcohol, luego de dosis orales sencillas y repetidas, consistentes de 25mg/kg cada 12 horas durante 7 días. Resultando una  $C_{máx}$  de 54µg/mL,  $T_{máx}$  30 minutos (intervalo 20-45 minutos), figura 9, y el área bajo la curva es de 3122.0 µgmin/mL, figura 10.

<sup>18</sup>. Xyrem R (sodium oxybate): the effects of gender and food on plasma kinetics. Borgen L, Lai A and Ökerholm R. A. Journal of clinical Pharmacol 40, 1053, 2000.

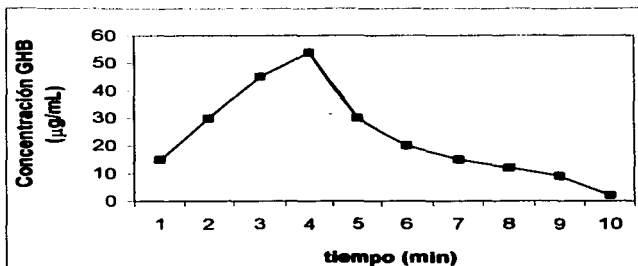
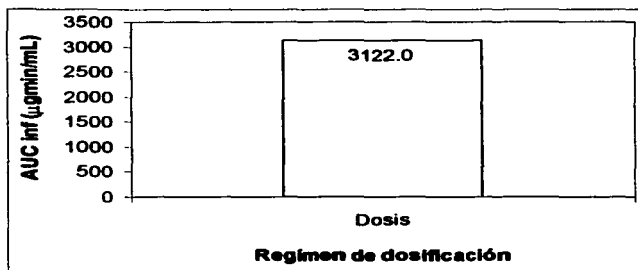


Figura 9. Concentración máxima y tiempo máximo de absorción del GHB, en pacientes dependientes del alcohol.<sup>19</sup>



Gráfica 10. Área bajo la curva aparente para el GHB, en pacientes dependientes del alcohol.<sup>19</sup>

Los valores de  $T_{max}$ , indican que el GHB fue fácilmente absorbido luego de la administración oral.

Es consistente con el tiempo de vida medio reducido, el hecho de que no ocurra acumulación, luego de dosificaciones repetidas, ya que no se observan diferencias estadísticamente repetidas entre los parámetros farmacocinéticos determinados luego de la primera y decimotercera dosis.

19. Pharmacokinetics of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in alcohol dependent patients after single and repeated oral doses. Ferraro SD, Zotti L, Tedeschi G, Frison G, Castagna F, Gallimberti L, Gessa GL. *Int J Clin Pharmacol*. (1992) 34, 231-235.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Es consistente con el tiempo de vida medio reducido, el hecho de que no ocurra acumulación, luego de dosificaciones repetidas, ya que no se observan diferencias estadísticamente repetidas entre los parámetros farmacocinéticos determinados luego de la primera y decimotercera dosis.

La absorción oral es un proceso rápido, pero la depuración se vuelve de capacidad limitada, cuando las dosis aumentan.

Existe evidencia que la cinética no lineal fue aparentemente exclusiva de pacientes con valores anormales en las pruebas de funcionamiento hepático, sugiriendo que existe una relación entre la función hepática y la saturación de la vía de eliminación de GHB.

Debido a que no existe acumulación de GHB en plasma a dosis terapéuticas, esto puede tomarse como una evidencia de cinética no lineal.

Cuando se aplica un régimen de dosis múltiple no se observa ni acumulación de GHB ni modificaciones de su farmacocinética respecto al tiempo, lo que implica que ni GHB ni sus metabolitos causan autoinducción o autoinhibición de su metabolismo.

La administración oral de dosis crecientes de GHB a ratas, ha mostrado resultados de incremento en  $T_{max}$  debido a una dependencia en la dosis, lo que sugiere una disminución en la velocidad de absorción, esto en ratas. También  $C_{Tmax}$  fue mucho menor de lo esperado para la cinética de primer orden. Los efectos relacionados con la dosis, pueden reflejar la absorción de capacidad limitada de GHB. Sugiriendo que en el hombre la absorción de GHB, es también de capacidad limitada.

Como ya mencionamos, el GHB es rápidamente depurado, de tal forma que no existe acumulación en plasma a dosis usuales mantenidas.

## DISTRIBUCIÓN

Las concentraciones plasmáticas pico iniciales declinan rápidamente. Lo que sugiere una redistribución en los tejidos y por lo tanto un modelo de dos compartimentos.

El cuerpo esta compuesto de un grupo heterogéneo de tejidos, cada uno de los cuales tienen una diferente afinidad por las moléculas de tóxico y una diferente velocidad de equilibrio. Los tejidos que son altamente perfundidos, tales como el hígado y los riñones se equilibran con el tóxico rápidamente, mientras que los huesos, grasa y cartílago lo hacen a menor velocidad; dependiendo en ambos casos de la solubilidad del tóxico en estas fases o de la interacción específica tejido-tóxico.

El modelo de dos compartimentos es aquel en el cual los tejidos del cuerpo son clasificados dentro de dos amplias categorías: los que alcanzan el equilibrio con la droga inmediatamente y los que requieren algún espacio de tiempo para alcanzar el equilibrio. El grupo de tejidos que alcanzan el equilibrio inmediatamente, son los que se supone residen en el compartimiento central; el tejido o compartimiento periférico contiene tejidos que alcanzan el equilibrio lentamente. Esta clasificación es arbitraria y no puede usarse para identificar varios órganos del cuerpo relacionados a un compartimiento. Es posible tener parte de un órgano en el compartimiento central y el resto en el compartimiento periférico. El factor determinante para la clasificación es únicamente la velocidad de equilibrio.

Dosis intravenosas, en humanos, sugieren un volumen de distribución de 0.4 L /kg. en el primer compartimiento y 0.58 L/kg en el segundo.



En el campo de la toxicología forense, si se tuviera un cadáver del que se supone consumió GHB y con base en este modelo se buscaría el GHB en los tejidos más profundos, ya que de acuerdo a este modelo, en estos tejidos u órganos se distribuirá más rápidamente el GHB, éstos órganos pueden ser hígado, intestino, estómago, cerebro, corazón y riñón, luego de un tiempo la búsqueda de GHB se podría realizar en el tejido muscular.

### METABOLISMO

Como ya mencionamos, en una serie de pacientes dependientes del alcohol que recibieron 25 mg/kg cada 12 horas, un porcentaje de menos del 1% de la dosis ingerida fue recobrado sin cambio en la orina, lo que muestra un amplio metabolismo hepático.

Como veremos el GHB es oxidado a semialdehído succínico, luego a ácido succínico, el cual entra al ciclo de Krebs, siendo el destino metabólico del GHB dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), y agua.

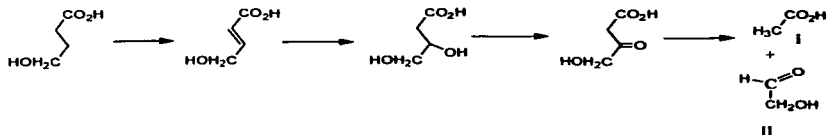
El metabolismo *in vivo*, del GHB es muy rápido, así luego de transcurridos 20 minutos, podemos encontrar sus metabolitos. Luego de este tiempo se sabe que el 21.2 ± 4.5 % de la dosis administrada es retenida en el cerebro.

El GHB es metabolizado rápida y fácilmente por la rata. El t<sub>1/2</sub> de una dosis anestésica (5.8 meq/kg) en la rata es de cerca de 1 hora. El GHB parece ser casi completamente depurado del cuerpo 4 horas después de la administración. Se mostró que dióxido de carbono, CO<sub>2</sub> marcado es expelido por el animal, mientras que muy pequeñas cantidades de droga intacta es encontrada en la orina. Lo que sugiere que la droga es ampliamente depurada por metabolismo.

Estudios en cerebro de ratas, han mostrado que éste es capaz de metabolizar GHB (ácido [1-<sup>14</sup>C] γ-hidroxi-bútrico) a ácido succínico y aminoácidos interconvertibles con intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbóxicos. La oxidación a ácido succínico es la principal, aunque no la única vía metabólica de GHB en el cerebro.

Existen algunas evidencias que reportan que el paso inicial en el metabolismo involucra la β-oxidación, como el paso preliminar, más que una oxidación en el hidroxilo terminal.

Mediante estudios de radioespirometría con ratas, administrándoles ácido [1-<sup>14</sup>C] γ-hidroxi-bútrico o ácido [4-<sup>14</sup>C] γ-hidroxi-bútrico, estos estudios indican una rápida conversión a CO<sub>2</sub> respiratorio. Aproximadamente 2/3 de una dosis es excretada en esta manera en 6 horas, y el 10-20 % adicional es excretado en 18 horas.



El esquema anterior muestra que existen dos moléculas esencialmente diferentes (I y II), y que cada una de ellas rinde CO<sub>2</sub> por diferentes vías.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



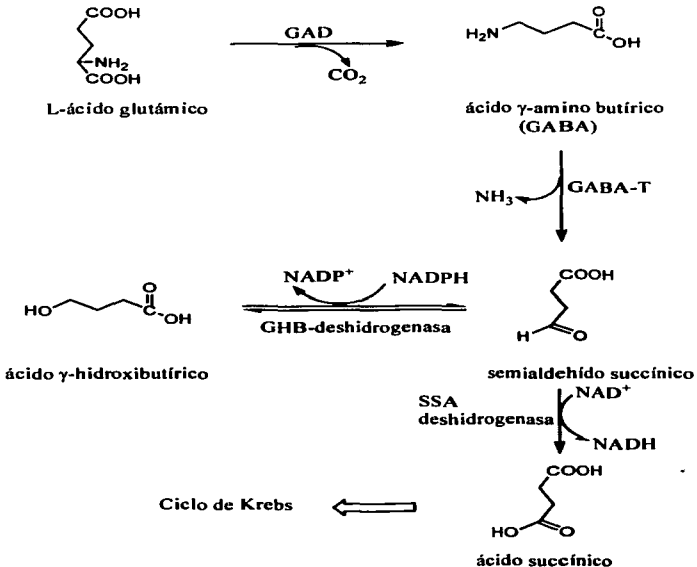
Alternativamente, GHB puede entrar al ciclo de Krebs vía la oxidación del grupo hidroxilo terminal, para rendir primero semialdehído succínico y después ácido succínico: la conversión de semialdehído succínico (SSA) a ácido succínico es mediante la enzima SSA deshidrogenasa (semialdehído succínico : NAD<sup>+</sup> oxidoreductasa, EC1.2.1.24). Las pruebas indirectas de esta vía se basan en la producción de pequeñas cantidades de aminoácidos radiomarcados e interconvertibles con intermediarios del ciclo de Krebs, (ácido aspártico, glutamina, ácidos glutámico, alanina y ácido  $\gamma$ -aminobutírico).

Sin embargo, estas mismas especies de aminoácidos pueden aparecer si la  $\beta$ -oxidación fuera operable, resultando de la incorporación de acetato marcado dentro del ciclo. Aunque, se han realizado intentos por atrapar succinato marcado para seguir el metabolismo de GHB marcado, estos intentos no han tenido éxito.

La producción de ácido  $\gamma$ -aminobutírico, GABA, a partir de GHB muestra ser predominantemente después de que GHB ha sido metabolizado a ácido succínico y no mediante una transaminación que rinda semialdehído succínico. Al parecer, el paso inicial del metabolismo de GHB es menor comparado al rápido metabolismo del ácido succínico. El metabolismo de GHB es bloqueado parcialmente por malonato.

La posibilidad que GHB sea metabolizado vía una descarboxilación a propanol es casi improbable, ya que, la sintomatología de intoxicación con propanol es muy diferente de la intoxicación producida por GHB.

El principal precursor de GHB en el cerebro, se considera que sea el GABA. El ácido  $\gamma$ -aminobutírico es formado de ácido glutámico por la enzima ácido L-glutámico descarboxilasa (GAD, EC. 4.1.1.15) y luego transaminado por GABA- $\alpha$ -oxoglutaratoaminotransferasa (GABA-T, EC. 2.6.1.19) a semialdehído succínico (SSA) el cual es entonces reducido a GHB por una "específica" oxidoreductasa dependiente de NADPH. El GHB puede ser metabolizado de regreso a SSA y luego a ácido succínico, el cual entra al ciclo de Krebs.



TESIS CON  
 RALTA DE ORIGEN

La figura muestra la interconversión metabólica del GHB a partir del GABA, en donde el principal metabolito es el semialdehído succínico, ya que es a partir del cual se forma el GHB, y también a partir del cual se lleva a cabo la degradación metabólica del GHB.

La reacción de GHB a SSA parece ser catalizada por una oxidoreductasa citosólica llamada "GHB-deshidrogenasa", dependiente de NADPH, una enzima la cual parece también ser una D-glucoronato reductasas (EC:1.1.1.19).

La enzima involucrada en el paso inicial del metabolismo de GHB para producir el ácido succínico no ha sido fácilmente clasificada en cualquiera de los grupos de alcohol deshidrogenasas encontradas en el cerebro.



Se conoce que la alcohol deshidrogenasa (EC 1.1.1.1), la cual oxida etanol y otros alcoholes, esta presente en el cerebro de rata, esta enzima esta involucrada en algunos aspectos del metabolismo de GHB, pero aparentemente no en la oxidación a succinato

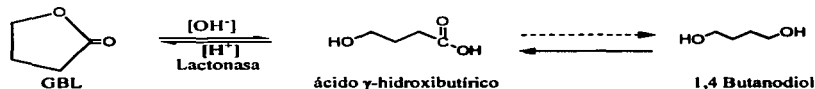
La GBL esta presente como un constituyente natural del cerebro de rata en una concentración que es el 10% de la concentración de GHB. Sabemos que la GBL tiene un efecto directo sobre la función neuronal aunque no tiene afinidad por los sitios de unión del GHB en el cerebro.

Se piensa que la lactonización no ocurre *in vivo*, ya que no fue detectada ni en plasma ni en orina y tampoco en rata o en humano, o que si se da la lactonización es en concentraciones tan pequeñas que escapan a la detección.

Se ha mostrado la presencia de GHB en sitios extraneuronales como hígado, corazón, riñón y músculo. En el hígado y en riñón se han encontrado concentraciones de oxidoreductasa dependiente de NADPH, la primer enzima catabólica del GHB, 10-20 veces más que en el cerebro.

El 1,4 butanodiol posee alguna actividad depresora del SNC, los efectos neurofarmacológicos ejercidos por el 1,4 butanodiol son muy semejantes a los producidos por GBL y GHB. Tanto GBL y GHB tienen un inicio significativamente más corto que 1,4 BD, en iguales dosis por vía i. p; GBL y BD tienen mayor duración de acción que GHB.

El compuesto 1,4 butanodiol puede ser metabolizado a GHB luego de la administración.

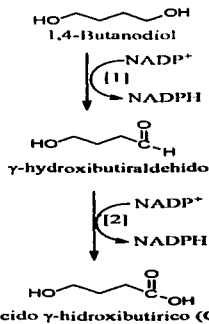


La no formación de GABA a partir del GHB formado luego de administrar BD puede deberse a que esta conversión de GHB a GABA *in vivo* es imperceptible y por tanto la mayoría del GHB es oxidado a  $\text{CO}_2$  y agua.

La rata es capaz de biotransformar BD a GHB, el cual luego de 1 1/2 horas después de la administración, es subsecuentemente encontrado tanto en sangre como en cerebro.

Cuando la cantidad de GHB en el cerebro alcanza un nivel crítico de cerca de  $0.7 \times 10^{-3} \text{M}$ , el animal pierde el reflejo de enderezamiento y sobreviene un estado de sueño. Cuando el nivel cerebral cae por debajo de este nivel crítico, el animal despierta y recupera el reflejo de enderezamiento. La realización de este experimento pone de manifiesto que el nivel de GHB en el cerebro encuentra correlación con el efecto anestésico producido en los animales. Figura 11.





Interconversión enzimática de 1,4 Butanodiol en GHB

El esquema muestra la biotransformación del 1,4 butanodiol en GHB realizado por la rata. Esta biotransformación implica la presencia de dos enzimas primero la alcohol deshidrogenasa (ADH)[1], y posteriormente la aldehído deshidrogenasa [2].

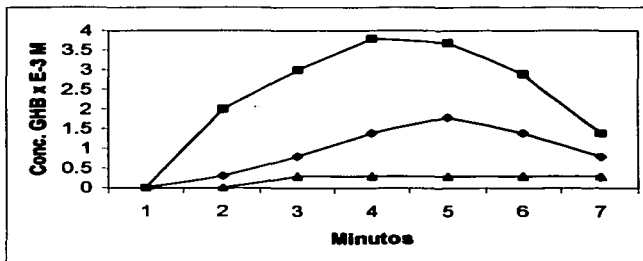


Figura 11. Tiempo de curso de las concentraciones de GHB en sangre (cuadros) y cerebro (rombos) después de administración intravenosa de 1,4 butanodiol (5.8 mEq/Kg). El tiempo de sueño esta representado por triángulos.<sup>20</sup>

20. Roth RH and Giarmar NJ. Evidence that central nervous system depression by 1,4-butanediol is mediated through a metabolite gamma-hydroxybutyrate. *Biochem Pharmacol* 17,735-739, 1968.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**





## ELIMINACIÓN

A bajas dosis se ha observado una eliminación de primer orden, sin embargo a altas dosis, la eliminación se vuelve de capacidad limitada (orden cero). En un estudio con 36 voluntarios sanos, tomando dosis orales de 4.5 gramos, se encontró que el tiempo de vida media de eliminación fue de 34 minutos en un estado de ayuno y 41 minutos cuando se ingirió alimento, en estos valores no existe diferencia significativa, figura 13).

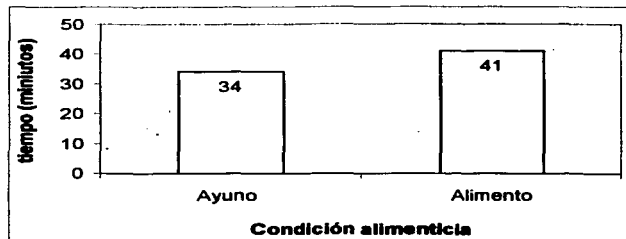


Figura 13. Tiempo de vida media de eliminación de GHB, en sujetos sanos, luego de administrar una dosis de 4.5 gramos.<sup>21</sup>

Mientras que en un estudio con 24 voluntarios sanos tomando 4.5 o 9 gramos de GHB en dosis igualmente divididas (2.25 y 4.5 gramos/dosis) cada 4 horas tuvieron vidas medias de eliminación de 35 y 50 minutos respectivamente, figura 14.

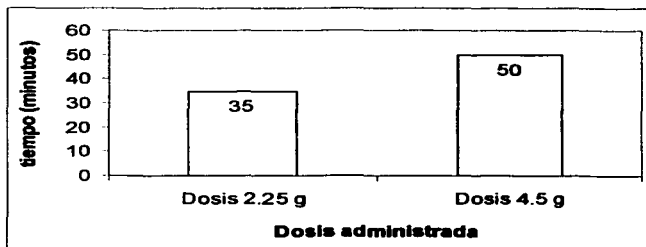


Figura 14. Tiempo de vida media de eliminación de GHB, en voluntarios Sanos, tomando dos diferentes dosis.<sup>22</sup>

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



En un estudio realizado en pacientes narcolépticos, la vida media de eliminación fue 53 minutos.

El GHB es rápidamente eliminado, siendo esencialmente eliminado del plasma en 2 a 4 horas luego de la administración.

La eliminación del GHB de la circulación sistémica es de capacidad limitada, ya que la exposición sistémica de humanos al GHB incrementa desproporcionadamente con la dosis, aunque el grado de dependencia de la dosis fue moderado.

Una vez que hemos conocido la toxicocinética del GHB, podemos aplicar esto al campo de la toxicología forense, así si se tuviera un cadáver que se supone consumió GHB, éste se buscaría como uno de sus metabolitos y no como GHB, debido a su rápido metabolismo, así se trataría de identificar niveles alterados de semialdehído succínico principalmente, o bien se detectarían algunos intermediarios del ciclo de Krebs como son ácido succínico, ácido  $\alpha$ -cetoglutárico, y algunos aminoácidos que son interconvertibles con intermediarios del ciclo de Krebs como el ácido glutámico, la glutamina e inclusive GABA.

## 7.2 TOXODINAMIA

### Signos y síntomas

En 1961, el Dr. H. Laborit, sintetizó el GHB, el cual es muy semejante al ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), la única diferencia entre ellos estriba en la sustitución del grupo amino por el grupo hidroxilo, ésta diferencia le permite al GHB cruzar la barrera hematoencefálica y hematoplacentaria

El GHB tiene una estructura simple y se ha demostrado que es un compuesto presente naturalmente en los cerebros de algunos mamíferos.

El GHB produce conductas de depresión o estados semejantes a estados de anestesia, en muchas especies incluyendo al hombre.

La GBL y el 1,4 butanodiol producen efectos idénticos a los producidos por el GHB. Ambos son metabolizados *in vivo* a GHB, siendo éste la forma activa.

El GHB inhibe temporalmente la liberación de dopamina en el cerebro, causando posiblemente un incremento en el almacenamiento de dopamina y luego un incremento en la liberación de dopamina cuando la influencia del GHB ha terminado.

Este efecto puede explicar la vigilia de media noche, común con el uso de altas dosis de GHB, así como el sentir general de mayor bienestar, al siguiente día.

Las dosis anestésicas de GHB son acompañadas de pequeños incrementos en los niveles de azúcar en sangre y una significativa disminución en los niveles de colesterol. La presión sanguínea puede elevarse o descender levemente, o permanecer estable, pero una moderada bradicardia es consistente, la bradicardia parece estar asociada a la disminución de los niveles de conciencia.

21. Xyrem (sodium oxybate): the effects of gender and food on plasma kinetics. Borgen L, Lai A and Okerholm R A. *Journal of Clinical Pharmacol.* (2000) 40, 1053.

22. Xyrem (Sodium oxybate): a study of dose proportionality in healthy human subjects Borgen L, Lane E and Lai A. *Journal of Clinical Pharmacol* (2000) 40, 1053.



También ocurre un leve descenso de la temperatura corporal, el GHB también estimula la liberación de acetilcolina en el cerebro.

Respecto a los efectos sexuales del GHB, el Dr. Laborit, escribió:

“Un último punto puede aún ser mencionado: La acción de GHB en el hombre, la cual puede ser llamada “afrodisiaca”. Nosotros no podemos presentar ningún experimento animal en este tema. Sin embargo, la forma oral es ahora usada para este propósito, aunque no dudamos pueda existir”.<sup>23</sup>

Se han identificado 4 principales propiedades prosexuales:

1. Desinhibición
2. Aumento en la sensación de tocar (tactibilidad)
3. Eleva la capacidad eréctil masculina
4. Incrementa la sensibilidad del orgasmo.

Acaso la principal propiedad prosexual del GHB es desinhibición. Un número de gente ha comentado que esta desinhibición es particularmente marcada entre las mujeres.

Las mujeres frecuentemente reportan que GHB hace sus orgasmos más largos y más intensos, así como más difíciles o necesitan más tiempo para conseguirlos, especialmente a altas dosis.

Como con los otros efectos, el impacto de GHB sobre el organismo femenino muestra mayor sensibilidad a pequeños ajustes en la dosis.

Descripción de los efectos psicotrópicos del GHB

EL GHB estimula la sociabilidad, la cual promueve la comunicación con otras personas en todos los sentidos: emocional, intelectual y sexualmente; haciendo la comunicación extremadamente gratificante.

1. La percepción del movimiento es realzada, así como la percepción en tercera dimensión y la visión parece más clara, de lo usual. Se incrementa el contraste de colores entre los objetos.
2. Si se es hombre, una mujer puede parecer magnífica y muy atractiva. Las mujeres pueden experimentar el mismo sentimiento respecto a los hombres. Sin embargo, esta clase de sentimientos depende de los antecedentes culturales. Por ejemplo, la gente cariñosa puede volverse más cariñosa, mientras que la gente desprovista de estos sentimientos puede sentirse solamente de buen ánimo.
3. La sensualidad se vuelve más intensa, sientes la necesidad de tocar, besar, acariciar, abrazar, amar y hacer el amor. En suma, se necesita tener contacto con otros mediante cualquier medio disponible, debido a un sentimiento de suma sociabilidad.
4. Según H. Laborit GHB vuelve el clítoris más sensitivo. Además GHB aumenta el deseo sexual en hombres y en mujeres.
5. Algunas personas sienten una urgente necesidad de defecar luego de consumir GHB, debido probablemente a la relajación muscular.

23. Laborit H. (1972). Research Communications in chemical Pathology and pharmacology 3(1), 31-51.



6. En efecto, GHB induce una sensación muy divertida de relajación muscular, especialmente en las piernas.

Con respecto a los desórdenes sexuales: El GHB causa disrupción de la vía cortical, suprime la inhibición y crea una condición especial de relajación del control y defensa. Los mayores riesgos emocionales pueden ser desarrollados y producir disposición para una mayor afectividad.

El GHB se presenta como un depresor singular del SNC, debido a al menos dos razones:

- Se encuentra como un metabolito natural del cerebro de mamíferos en concentraciones de 2-4 nmoI/gramo.
- La administración de GHB o compuestos análogos como GBL o 1,4 butanodiol causan un marcado incremento en la dopamina del cerebro con pequeños o ningún efecto en las otras monoaminas del cerebro, tales como norepinefrina o 5-hydroxitriptamina o en el GABA cerebral.

El GHB causa un incremento dependiente de la dosis en los niveles de dopamina cerebral. EL incremento en la dopamina estriatal resulta debido al hecho que GHB causa una supresión reversible del flujo del impulso en las neuronas dopaminérgicas nigro-estriatales. El incremento de la dopamina cerebral inducida por el GHB y sus análogos tiene la misma distribución regional que la dopamina endógena.

Las neuronas paradójicamente aumentan la síntesis de dopamina en respuesta a la cesación del flujo del impulso.

Este incremento de la síntesis de dopamina copula con una liberación atenuada que explica el rápido incremento en los niveles constantes de dopamina encontrada en las terminales nerviosas dopaminérgicas cuando el flujo del impulso es bloqueado en estas neuronas. El GHB produce este incremento selectivo en la dopamina cerebral, exclusivamente en las terminales o variedades de las neuronas que contienen dopamina.

El incremento observado en la síntesis del transmisor ocurre como un resultado del incremento en la actividad de la tirosina hidroxilasa, esta activación producida por la cesación del flujo del impulso, parece ser mediado por cambios en la afinidad de la enzima por el sustrato.

El GHB puede causar una inhibición del disparo de la dopamina celular, debido a la actuación del GHB como un GABA agonista en la sinapsis central de la sustancia nigra. Esta acción puede ser mediada por la capacidad del GHB para interactuar directamente con los receptores de GABA en los cuerpos celulares y en las dendritas de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra, resultando en una inhibición espontánea de la actividad de estas células.

En las regiones subcorticales (ganglia basal, diencéfalo y cerebro medio), GHB tienen un efecto completamente selectivo en incrementar la dopamina en el cerebro, mientras que el efecto sobre las otras monoaminas es pequeño o nulo.

Simultáneamente con el incremento de la dopamina subcortical, se observa una marcada reducción en el ácido homovanílico subcortical.



El GHB y compuestos análogos no inhiben las enzimas involucradas en la degradación de dopamina (catecol-O-metil transferasa y monoaminooxidasa), así una inhibición del catabolismo de la dopamina parece imposible.

El GHB puede incrementar la dopamina cerebral: incrementando su biosíntesis, interfiriendo con el catabolismo, antagonizando con su liberación, o por una combinación de los mecanismos anteriores. El GHB bloquea completamente la utilización de la dopamina subcortical durante 3 horas.

En el cuerpo estriado el GHB produce los mismos efectos que en las otras áreas del cerebro, estos incrementos y decrementos en los niveles de dopamina, coinciden con los cambios de GHB en el cerebro y los efectos en la conducta de este tóxico.

Los niveles de los metabolitos de dopamina (ácido homovanílico y ácido dihidroxifenilacético), también se elevan en el cuerpo estriado luego que GHB fue administrado, pero el incremento no ocurre hasta después que los niveles de GHB han disminuido.

Una posible explicación para esta protección del metabolismo de la dopamina puede ser un efecto del fármaco directamente sobre las terminales nerviosas. Esto puede resultar en un cambio en la unión o localización de los transmisores en la neurona, en tal caso una vía puede ser que el acceso de la dopamina a la MAO (monoaminooxidasa) sea alterado. Otra posibilidad puede ser una competición entre los altos niveles de GHB y dopamina por algún factor usado en el metabolismo de ambos.

Existen algunas razones que indican que el efecto anestésico y la acumulación de dopamina no son coincidentes:

- Existe una remarcada correlación directa entre el efecto sedante y la acumulación de dopamina producida por el GHB.
- El estriatum es el área del SNC más sensible a la acción del GHB.
- Muchos congéneres del ácido butírico presentan estas propiedades anestésicas (GBL, ácido GBL- $\gamma$ -carboxílico), y únicamente estos compuestos dotados con tales acciones, incrementan selectivamente la dopamina en el cerebro.

Otros estudios sugieren que GHB puede ser un depresor neuronal en general y que el incremento en los niveles de dopamina refleja una singular respuesta de las neuronas dopaminérgicas al disminuir el impulso.

Los niveles de dopamina no se incrementan luego de una segunda dosis. La acumulación de dopamina es asociado con depresión del SNC más que estimulación. El efecto de GHB no es mediado mediante su intermedio la GBL.

Los trabajos de Engberg y Nissbrandt implican a los receptores GABA en este efecto.

Es posible que la acumulación de dopamina cerebral sea una consecuencia de la acción anestésica del GHB. La depresión del SNC puede ser explicada asumiendo que GHB bloquea estructuras sensitivas a la dopamina del cerebro previniendo la acción de la dopamina endógena sobre sus respectivos receptores. El incremento de la concentración de dopamina en el cerebro puede originarse por activación compensatoria de las neuronas específicas, secundaria a la deficiencia funcional de la dopamina.



Al GHB se le ha asignado una función como neurotransmisor o neuromodulador, su distribución es heterogénea en el sistema nervioso central (SNC) con niveles mayores en el hipocampo, ganglia basal, hipotálamo y sustancia nigra.

En ambas especies (primates y humanos), la mayor densidad de sitios de unión fueron encontrados en el hipocampo, densidades moderadas a altas en áreas corticales (frontal, temporal, insular, cingulato y entorinal) y baja densidad en el estriatum, y en el cerebelo, no se detectaron sitios de unión.

Entre moderada y alta densidad de GHB fue observado en la formación hipocampal (gyrus dentate, Campos CA), y en el temporal adyacente y cortex entorinal, que son anatómicamente relacionados a la región hipocampal. Estas estructuras constituyen el lóbulo temporal medio, que esta relacionado en el control de la función cognoscitiva en ratas, monos y humanos.

Una densidad media de sitios de unión de GHB fue detectada en el cortex frontal y cortex cingulate, que están involucrados en atención ánimo y conocimiento. Estas localizaciones son consistentes con los receptores anecdóticos que indican que la intoxicación con GHB es asociada con la pérdida de la memoria.

Por consiguiente, GHB ha sido mostrado para inhibir la liberación de acetilcolina y dopamina en el cerebro de rata y estos neurotransmisores juegan un rol crítico en la memoria y el aprendizaje.

La presencia de sitios de unión en áreas límbicas tales como el núcleo acumbens, estriato ventral, núcleo septal lateral y el cortex frontal, entorhinal y temporal, los cuales se sabe están involucrados en el reforzamiento positivo y el efecto de euforia del GHB tanto en animales como en humanos.

De acuerdo con esta hipótesis, la alta densidad de sitios de unión de GHB fue observada en la amígdala de mono, un área involucrada en emoción y asociación de conocimiento emocional. Esta estructura no fue investigada en el cerebro humano.

En el cerebelo no se encontraron sitios de unión del GHB ni en el humano ni en el de mono, estando esto de acuerdo con la ausencia de sitios de unión de GHB en el cerebelo de rata, ya que en el cerebelo se encuentra una alta concentración de GHB y enzimas que sintetizan GHB. Puede postularse que en esta área el GHB juega un rol metabólico o que interactúa con receptores GABA<sub>B</sub>, los cuales son distribuidos por toda esta región tanto en ratas como en humanos.

No obstante los altos niveles de GHB en el tejido periférico, los receptores de GHB parecen solo encontrarse en el SNC.

Los receptores neuronales, se han reportado como receptores encadenado a una proteína G, existe evidencia de sitios de alta y baja afinidad, lo que sugiere la presencia de dos diferentes poblaciones de receptores.





## **8. Aspectos criminológicos del GHB**

### **8.1 Estatus legal del GHB**

En México, la ley general de salud no contempla al GHB como un fármaco controlado, ni como un estupefaciente (art. 234 LGS), ni como una sustancia psicotrópica (art. 245 LGS) así como tampoco esta incluido en los listados de fármacos controlados ni en los listados de sustancias psicotrópicas.<sup>24</sup>

Estados Unidos es el país que tiene un control legal más estricto para el GHB.

El estatus legal federal del GHB, lo hace un tóxico controlado, agrupado dentro del grupo I/III, desde marzo del año 2000.

El GHB es una sustancia de la lista I en los Estados Unidos.

Las sustancias del grupo I son definidos federalmente como:

1. Un tóxico con un alto potencial de abuso
2. Un tóxico que no es comúnmente aceptado para uso médico para tratamiento terapéutico en los Estados Unidos.
3. Falta de seguridad aceptada para el uso del fármaco bajo supervisión médica

En otro caprichoso enredo de la legislación de drogas de Estados Unidos; el GHB fue declarado tanto fármaco grupo I como fármaco del grupo III (uso médico aceptado y bajo potencial de abuso). La ley hizo una excepción para la aplicación de un nuevo fármaco para la FDA por la compañía Orphan Farmaccuticals, bajo el nombre genérico de Oxybato para la FDA para uso en tratamiento de ciertos tipos de narcolepsia y desórdenes del sueño.

Tanto GBL como 1,4 butanodiol se han convertido en productos químicos pertenecientes al grupo I (sujetos a sanciones criminales, civiles y administrativas del decreto de sustancias controladas), de productos químicos federales y en algunos estados se han convertido en productos controlados.

Por recomendación del W. H. O, la comisión de drogas narcóticas el 20 de marzo de 2001 adicionó al GHB al grupo IV de la convención de sustancias psicotrópicas de 1971.

24. Ley General de Salud. Secretaría de Salud. Lima. México, 2002



## 8.2 Estatus internacional del GHB

Unión Europea	La comisión de narcóticos de la unión europea agregó al GHB al Grupo IV en marzo del 2001.
Australia	Fármaco controlado (listado como 4-hidroxi-butanico).
Canadá	GHB se convirtió en fármaco del grupo III, el 1°. De abril de 1998 GBL es un químico categoría I, esto significa que solo puede ser vendido a clientes registrados o ventas en efectivo a clientes muestren una identificación apropiada.
Finlandia	La posesión del GHB no es ilegal, sin embargo, su inscripción como una medicina lo convierte en ilegal para comprarlo o venderlo sin los papeles apropiados.
Alemania	GHB es controlado desde 1°. De marzo de 2002, adicionado a Anlage III (grupo III), significa que puede ser prescrito por doctores (BGBl. Is. 358-1180).
Japón	Desde diciembre del 2001, el GHB es controlado en Japón, y los vendedores han reemplazado a los productos con GHB con 1,4 butanodiol y con color (líquido blue).
Sudáfrica	La posesión y la venta es ilegal desde Noviembre del 2000, GHB fue adicionado al grupo 8, el mismo grupo que la heroína.
Suecia	El 1° de junio de 1997, GHB se convirtió en un fármaco regulado, al ser listado como un equivalente legal de medicinas prescritas junto con GABA, DEA. No están colocados dentro de un esquema legal pero la nueva ley, hace ilegal la importación y la venta del GHB sin licencia.
Suiza	El GHB es controlado desde 1° de enero de 2002.
Reino Unido	El GHB es un fármaco del grupo I/Clase A, en el Reino Unido, haciendo ilegal su compra, venta o posesión sin licencia. Al grupo I pertenecen los fármacos más restringidos (LSD y THC), pueden únicamente ser surtidos o poseídos para investigación y otros propósitos especiales con licencia de la oficina central (home office); éstos fármacos no se encuentran disponibles para uso médico normal y no pueden ser prescritos por doctores que no cuenten con una licencia. Clase A, define las sanciones que se imponen al transgredir las disposiciones del grupo I (máximo 7 años de prisión y/o multa sin restricciones por posesión y tráfico). Esta clase incluye los opioides más potentes (heroína, morfina, metadona), halucinógenos (LSD y éxtasis) y cocaína. También incluye cannabis líquido, cannabinol y derivados cannabinoles (THC).

Debido a su esquema federal, el mercado negro de ventas de GHB en la red y en otras partes ha descendido considerablemente, pero ciertamente ha desaparecido, ya que mucho del GHB disponible mediante tales canales es de variedad de "contrabando", manufacturado por químicos no profesionales ("cocineros").

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



### 8.3 Uso ilícito

EL GHB induce una sensación de euforia e intoxicación. Algunas veces, mezclado con alcohol intensifica sus efectos resultando en depresión respiratoria y coma.

El GHB puede ser vendido ya mezclado en un líquido y dispensado en botellas de agua. La saturación y concentración de éstas "mezclas caseras" tienen variaciones, así que el usuario no es conciente de la dosis actual que está ingiriendo.

El GHB puede ser producido en forma de un líquido claro, polvo blanco, tabletas y cápsulas.

Los usos lícitos del GHB no son aprobados para uso médico, y solo es usado en estudios médicos en el tratamiento de pacientes con narcolepsia e insomnio y también es prescrito en el tratamiento del alcoholismo, adicción a opiáceos y en los síndromes que se presentan al dejar de consumir alcohol y opiáceos.

#### Población usuaria

El GHB es popular entre estudiantes de colegios y secundarias, es encontrado en "fiestas delirantes" y en gran escala en "bebidas picantes" en centros nocturnos.

Los fisicoculturistas abusan de GHB por su supuesto efecto anabólico.

La DEA ha documentado 15 casos de asaltos sexuales, involucrando a 30 víctimas bajo la influencia de GHB.

#### Distribución ilícita

En bares es vendido por "trago". La vía típica de administración es consumo oral. La mayor fuente callejera es mediante síntesis clandestina. El producto puede ser distinguido por la adición de colorantes alimenticios, saborizantes y/o su almacenamiento en botellas.

Los departamentos que ejecutan las leyes han encontrado GHB en 850 ocasiones, incluyendo 150 laboratorios clandestinos, esto en Estados Unidos.<sup>23</sup>

#### Dosificación

La determinación de la dosis ideal es probablemente el aspecto engañoso de trabajar con GHB. La cantidad requerida para el nivel dado de efectos puede variar de persona a persona, y la curva dosis-respuesta es bastante empinada. Mucha gente encuentra que una dosis en el rango de 0.75-1.5 gramos es adecuada para propósitos prosexuales.

Desafortunadamente, GHB es más frecuentemente encontrado en forma líquida de una concentración ampliamente variable. 1 gramo de GHB en polvo, puede ser disuelta en 1 ml de agua (esto hace 5 gramos por cucharada) o volúmenes mucho mayores y esto hace virtualmente imposible conocer la concentración de la forma líquida.

Los usuarios son extremadamente cuidadosos con la dosificación de GHB, ya que pequeñas sobredosis pueden resultar en sueños temporalmente largos.

La dosis típica es 1 a 5 gramos de polvo (dependiendo de la pureza del compuesto), esto puede ser 1-2 cucharaditas mezcladas en una bebida.

25. [www.dcaiversion.usdoj.gov](http://www.dcaiversion.usdoj.gov) 22 de mayo 2002 11:30



## 9. FÁRMACOS RELACIONADOS AL ACIDO $\gamma$ -HIDROXIBUTÍRICO

### 9.1 Por su uso

En los últimos años ha ocurrido un notable incremento en la frecuencia de reportes de ataques sexuales facilitados por fármacos, ya sea en adolescentes y adultos jóvenes, tanto en bares, clubes y aún en fiestas sociales.

Al menos 20 fármacos pueden ser usados para este propósito, entre ellos encontramos:

Tabla 1 Fármacos usados para facilitar asaltos sexuales

Alcohol (bebidas de fruta, cerveza y vino)	Ketamina
Acido gamma hidroxibutírico	Oxazolam
Clonazepam	Secobarbital
Midazolam (versed)	1,4 Butanodiol
Escopolamina	Hidrato de cloral
Triazolam	Flunitrazepam ( Rohypnol)
Gamma butirrolactona	Zolpidem
Alprozalam	Meprobamato
THC (cannabis)	Feniciclidina (PCP)
Diazepam	Temazepam

Al observar estos fármacos nos damos cuenta que la mayoría de ellos pertenecen al grupo de las benzodiazepinas, otros al grupo de los barbituratos y los restantes son fármacos quizás menos tóxicos, pero que tienen las mismas características farmacológicas con los otros grupos, esto es la inducción de sueño y tal vez hipnosis, por lo que son conocidos como sedantes/hipnóticos.

Ambos tipos de compuestos son conocidos como sedantes/hipnóticos, y al igual que el GHB son usados para facilitar asaltos sexuales, ya que inducen sueño, producen sedación (disminución en la respuesta frente a un nivel constante de estimulación), pueden llegar a producir anestesia, tienen efectos anticonvulsivos, producen relajación muscular y tienen efectos sobre las funciones respiratorias y cardiovasculares relacionadas con la dosis.

Las benzodiazepinas producen estos efectos ya que aumentan la eficacia de la inhibición sináptica GABA-érgica, que produce una disminución en la velocidad de la descarga de las neuronas críticas en muchas regiones del cerebro. También causan amnesia anterógrada importante, relacionada con la dosis. Es decir estos fármacos pueden alterar de manera significativa la capacidad de aprender nueva información, particularmente aquella que implica un esfuerzo en el proceso cognoscitivo, mientras que deja intacta la recuperación de la información previamente aprendida, esta es otra característica compartida con el GHB.

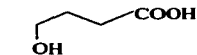
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



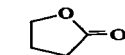
Por otra parte, los barbituratos también facilitan las acciones inhibitorias del GABA en múltiples sitios en el Sistema Nervioso Central, en comparación con las benzodiazepinas, prolongan más que intensifican las respuestas del GABA. A altas concentraciones los barbituratos, también pueden ser GABA-miméticos. Los barbituratos son mesos selectivos en sus acciones que las benzodiazepinas, ya que también deprimen las acciones de los neurotransmisores excitatorios y ejercen efectos de membrana no sinápticos paralelo con sus efectos en la neurotransmisión del GABA.

### 9.2 Por su estructura

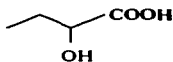
Todos los derivados del ácido butírico, exhiben un efecto depresor del SNC y únicamente éstos dotados con tal acción son capaces de incrementar selectivamente la dopamina cerebral. Ni la serotonina ni la norepinefrina se ven influenciados. Junto con el GHB y la GBL, los siguientes compuestos son activos 1,4 butanodiol,  $\gamma$ -hidroxibutirato, ácido  $\gamma$ -butirolactona- $\gamma$ -carboxílico y ácido succínico. Se observa una correlación directa entre el grado de sedación de cada compuesto y la acumulación de dopamina en el cerebro. El efecto anestésico ocurre luego de un período de latencia de 2 horas, así como el incremento en la dopamina cerebral. Los niveles de dopamina regresan a la normalidad cuando se despierta. La dopamina recién formada se localiza en el palidum y el estriatum.



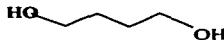
Ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico



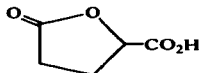
$\gamma$ -butirolactona



Ácido  $\alpha$ -hidroxibutírico



1,4 Butanodiol



Ácido  $\gamma$ -butirolactona-  $\gamma$ -carboxílico



Ácido succínico

TEST CON  
FALLA DE ORIGEN



### 9.3 Por su metabolismo

Los fármacos relacionados al GHB por su metabolismo son aquellos que comparten las mismas vías metabólicas o bien solo una parte, ya que entre ellas existirá competencia para ser degradados.

En este respecto el fármaco más estrechamente relacionado al GHB es el alcohol (etanol), ya que comparten el mismo sistema enzimático para su metabolismo que es la enzima alcohol deshidrogenasa por un lado y por otro comparten algunas enzimas oxidoreductasas dependientes de NADPH que degradan etanol a acetaldehído y al GHB lo degradan o metabolizan a SSA (semialdehído succínico) que es el metabolito activo que actúa a nivel del Ciclo de los ácidos tricarbóxicos para ser metabolizado a su destino final  $\text{CO}_2$  y Agua.



## 10. Conclusiones

- El creciente uso del GHB como fármaco facilitador de asaltos sexuales tanto por su fácil adquisición y amplia distribución, como por sus propiedades físicas y su alta solubilidad o miscibilidad en líquidos, tales como bebidas alcohólicas, jugos o incluso agua.
- Este amplio uso del GHB, es incrementado por sus propiedades toxicológicas, debido a que es fácil y rápidamente absorbido del tracto gastrointestinal por el organismo luego de una administración oral, hecho que le proporciona esta popularidad entre los usuarios, ya que esta rápida absorción, implica también una rápida aparición de los efectos que produce el GHB.
- Los parámetros toxicocinéticos del GHB generan diferentes síntomas y signos respecto al tiempo. La rápida absorción genera que los consumidores se sientan mareados en un periodo de tiempo de entre 25 y 30 minutos luego de ingerir el GHB; el modelo de distribución del GHB le permite encontrarse en todo el organismo; el rápido metabolismo y eliminación hacen que los efectos producidos por el GHB se pierdan en un periodo de 1.0-1.5 horas, y que el organismo elimine completamente el GHB en 4 a 5 horas, luego de haber ingerido el GHB.
- La rápida aparición de los efectos producidos por el GHB, así como los efectos mismos (narcosis, relajación muscular), son los que favorecen el uso ilícito del GHB, así como su rápido metabolismo que impide sea detectado en muestras de orina y sangre, luego que han transcurrido más de 5 horas de su administración, lo origina que no pueda atribuirse responsabilidades en la comisión de delitos.
- El uso del GHB ejerce sobre la víctima una pérdida de la resistencia, así como una pérdida de la conciencia y también provoca amnesia anterógrada, lo cual imposibilita a la víctima a denunciar el delito de violación lo antes posible.
- No solo el GHB causa estos efectos, también los pueden causar sus precursores GBL y 1,4 butanodiol, por lo que hay que cuidar su uso.
- El establecimiento de políticas criminales, que cuenten con soporte científico para el control en el uso y distribución.



## 11. Anexo I

### Algunas sugerencias para evitar ser víctima de delitos sexuales

Finalmente, uno de los objetivos propuestos para la realización de esta revisión es hacer una alerta a las mujeres, para evitar que sean víctimas de delitos sexuales.

- Instaurar una detección policíaca automática para prevenir la importación de productos que contengan GHB. También realizar embargos de productos conteniendo GHB o precursores, campañas de educación pública y otras medidas tanto estatales como federales.

Debido a su poderosa inducción de sueño y relajación muscular debe ser usado con precaución y cuidado. GHB puede potenciar el efecto neuro-depresivo de otros agentes (alcohol, opiáceos, benzodiazepinas, barbituratos, etc.)

1. Nunca debe mezclarse GHB con otros depresores del SNC.
2. no manejar u operar utensilios o maquinaria peligrosa, mientras se encuentra bajo la influencia del GHB.
3. GHB tiene un rápido pero variable inicio de acción, cuando se toma oralmente, y tomando GHB después de comer puede retardarse su acción.
4. Si se elige cancelar la toma de GHB, una gran taza de café cafeinado puede ayudar a contrarrestar los efectos del GHB, dependiendo de la dosis tomada. Aunque esto no debe ser tomado como una practica.

### SUGERENCIAS ÚTILES QUE PUEDEN AYUDAR A EVITAR *DATE-RAPE*

- Bebe de botellas cerradas o latas e insiste en abrirlas tú mismo. Si tú abres una bebida pruébala, obsérvala o huélela, no la bebas.
- Limita las bebidas alcohólicas a un máximo de 2 por hora.
- Se particularmente cauteloso con lo que bebes, especialmente con las bebidas alcohólicas ofrecidas por extraños u hombres conocidos.
- Insiste en observar personalmente mientras cualquier bebida es preparada o mezclada.
- Permite que tu acompañante sea el primero en beber de la ponchera.
- Evita beber en grupo y participar en juegos de bebidas.
- No pides que alguien vigile tu bebida mientras bailas o vas al baño, ya que aun siendo de confianza, puede distraerse. Al regresar a tu mesa, obtén una bebida nueva.
- Si te sientes mareado ó aturrido en el bar o en la fiesta, consigue ayuda.
- Checa con el departamento de policía local, ellos son usualmente una buena fuente de información acerca de la localización de bares, clubes y áreas donde se conoce que ocurren asaltos sexuales facilitados por fármacos.





## SI TU PIENSAS QUE HAS SIDO DROGADA

- ➡ No vayas a ningún lugar con alguien que no sea de confianza.
- ➡ No temas buscar tratamiento médico o consejo.
- ➡ Notificalo a las autoridades correspondientes. Puede ser evaluada la presencia de tóxicos, si actúas prontamente.
- ➡ Encuentra una persona de confianza que te acompañe a tu cuarto ( dormitorio, apartamento, hotel, etc.).
- ➡ No asumas que un dormitorio u hotel es un lugar seguro para dormir. La persona que te drogo puede estar también en ese lugar.

La internet ha permitido el fácil acceso a una cantidad enorme de información, y alguna de esta información incluye recetas para la manufactura casera de GHB, que puede obtenerse de solventes no controlados. El acceso a *kits* de GHB representa un fenómeno relativamente nuevo de no reportes y antipolicías, con un potencial grave para el acceso a este fármaco que amenaza la vida.



## 12. Bibliografía

1. Antoniani L C., and Ciof, F. M. Deamination and alcohol fermentation of aminoacids. *Ann. Chim Applicata* (1948) 38,429-33.
2. Arendaruk A.P., Serebryakov L.A and Skoldinov A.P. Synthesis and some problems of pharmacodynamics of  $\gamma$ -aminobutyric and gamma-hydroxybutyric acids. *Med. Prom. SSSR* (1963). 17 (6), 6-8.
3. Barbaccia ML, Colombo G, Afficano D, Carai MAM, Vacca G, Melis S, Purdy RH, Gessa GL. *Neuropharmacology*. 2001 [www. Elsevier.com/locate/neuropharm](http://www.Elsevier.com/locate/neuropharm).
4. Benavides J, Rumigny JF, Bourguignon JJ., Cash C, Wermuth CG, Mandel P, Vincendon G and Maitre M. High affinity binding site for  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in rat brain. *Life Sci.* (1982), 30, 953-961.
5. Borgen L, Lane E, and Lai A. Xyrem (sodium oxybate): a study of dose proportionality in healthy human subjects. *Journal of Clinical Pharmacol* (2000), 40, 1053.
6. Borgen L, Lai A. And Okerholm R.A. Xyrem (sodium oxybate): The effects of gender and food on plasma kinetics. *Journal of clinical Pharmacol.* (2000), 40, 1053.
7. Carai M.A.M., Colombo G, Brunetti G, Melis s, Serra S, Vacca G, Mastinu S, Pistuddi A. M., Solinas C, Cignarella G, Minardi G, Gessa GL. Role of GABA B receptors in the sedative/hipnotic effects of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *European Journal of Pharmacology* (2001), 428, 315-321.
8. Carai MAM, Colombo G, Reali R, Serra S, Mocchi I, Castelli MP, cignarella G, Gessa GL. (2002) Central effects of 1,4 butanediol are mediate by GABA B receptors via its conversion into  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *European Journal of Pharmacology* (2002), 60421. [www. Elsevir. Com / locate/ ejphar](http://www.Elsevir.Com/locate/ejphar)
9. Cash C.D., Maitre M. And Mandel P. Purification Prom. Human brain and some properties of two NADPH-linked aldehyde reductase which reduce succinic semialdehyde to 4-hydroxybutyrate. *J of Neurochemistry* (1979), 33, 1169-1175.
10. Castelli MP, Mocchi I, Langlois X, Gommeren W, Luyten WHML, Leysen JE and Gessa GL. Quantitative autoradiographic distribution of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid binding sites in human and monkey brain. *Molecular Brain Research* (2000), 78, 91-99.
11. Chaikin SW. And Brown WG. (1949). Reduction of aldehydos, ketones and acis clorides by sodium borohydride. *J. Am. Chem. Soc.* (1949), 71, 122-125.



12. Chin RL, Sporec KA, Cullison B, Dyer JE, And wu TD. Clinical course of  $\gamma$ -hydroxybutyric overdose. *Annals of emergencia medicine.* (1998) 31 (6), 716-722.
13. De Hoffman E. *Mass Spectrometry: Principles and applications.* Jonh Willey & Sons. France. (1996).
14. Doherty DJ, Stout RW, Roth RH. Metabolism of [1-  $^{14}\text{C}$ ]-  $\gamma$ - GHBA by rat brain after intra ventricular ingestión. *Biochem. Pharmacol* (1975), 24, 469-474.
15. Doherty JD and Roth RH. Metabolism of  $\gamma$ -hydroxy- [1- $^{14}\text{C}$ ]butyrate by rat brain: Relationship to the Krebs cycle and metabolic compartmentation of aminoacids. *Journal of Neurochemistry* (1978) 30, 1305-1309.
16. Dyer JE. Gamma-hydroxybutyrate: A health-food Product producing coma and seizure-like activity. *Medicine* (1991) 9:321-324.
17. Dyer JE, Galbo MJ, Andrews KM. 1, 4 Butanediol, « pine needle oil » : Overdose mimics toxic profile of GHB. *Journal of Toxicology clinical toxicology* (1997) 35: 554.
18. Dyer JE, and Andrews KM. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology* (1997) 35: 553-554.
19. Dyer JE and Reed JH. Alkali burns from illicit manufacture of GHB. *Journal of toxicology Clinical Toxicology* (1997) 35: 553.
20. Erwin VG. And Dietrich RA. *J. Biol. Chem.* (1996) 241, 3533.
21. Fisbein WN and Bessman SP. Purication and properties of an enzyme in human blood and rat liver microsomes catalyzing the formation and hydrolysis of  $\gamma$ -lactones. I. Tissue localization, stoichiometry, specificity, distinction from esterase. *J. Biol. Chem* (1966) 241 (21), 4835-4841.
22. Fisbein WN and Bessman SP. Purication and properties of an enzyme in human blood and rat liver microsomes catalyzing the formation and hydrolysis of  $\gamma$ -lactones.II. Metal ion effects, kinetics and equilibria. *J. Biol. Chem* (1966) 241 (21), 4842-4847.
23. FDA. Illness with GHB use. *FDA Consumer* (1991), 5 (2), 5.
24. FDA. Injures, death linked again to GHB abuse. *FDA Consumer* (1997) 31 (\$), 2.
25. Ferrara SD, Zotti S, Tedeschi L, Frison G, Castagna F, Gallimberti L, Gessa GL and Palatini P. Pharmacokinetics of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in alcohol dependen patients ater single and repeted oral doses. *Br. J. Ciln. Pharmac.* (1992) 34, 231-235.



26. Guidotti A, Ballotti PL. Concentrations of  $\gamma$ -butyrolactone and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in the brains of rats after intraperitoneal and oral administration of  $\gamma$ -butyrolactone and sodium  $\gamma$ -hydroxybutyrate. II. Correlations between concentration and behavior. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper* (1968) 44 (2), 117-120.
27. Garrison G, and Mueller P. Clinical features and outcomes after unintentional gamma-hydroxybutyrate (GHB) overdose. *Journal of toxicology clinical toxicology* (1998) 35: 503-504.
28. Gessa GL, Vargiu L, Crabai F, Adamo GC and Camba R. Effects of the injection of sodium  $\gamma$ -hydroxybutyrate and  $\gamma$ -butyrolactone into various regions of the brain and cerebrospinal system. I. Behavioral and electroencephalographic effects. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper* (1967) 43 (6), 283-286.
29. Gessa GL, Vargiu L, Crabai F, Bezzi G and Camba R. Effects of the injection of sodium  $\gamma$ -hydroxybutyrate and  $\gamma$ -butyrolactone into various regions of the brain and cerebrospinal system. II. Effect on the dopamine content in the rat brain. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper* (1967) 43 (6), 287-288.
30. Gessa GL, Crabai F, Vargiu L, and Spano PI. Selective increase of brain dopamine induced by  $\gamma$ -hydroxybutyrate: study of the mechanism of action. *Journal of neurochemistry* (1968) 15, 377-381.
31. Hardman and Stadtman. Metabolism of  $\omega$ -a.a. III. Mechanism of conversion of  $\gamma$ -aminobutyrate to  $\gamma$ -hydroxybutyrate by *Clostridium aminobutyricum*. *J. Biol. Chem.* (1963) 238, 2081-2087.
32. Hechler V, Gobaille S and Maitre M. Selective distribution pattern of  $\gamma$ -hydroxybutyrate receptors in the rat forebrain and midbrain as revealed by quantitative autoradiography. *Brain Research* (1992) 572, 345-348.
33. Herrelic F, Vassalluzzo C, Oosterhoudt K, Perrone J, DeRoos F, Martin J and Boyer E. "Rave by net": Gamma-hydroxybutyrate (GHB) toxicity from kits sold to minors via the internet. *Journal of toxicology clinical toxicology* (1998) 36:503.
34. Hooper J. Gym-a-ceuticals. *Women's sports and fitness* (1999) 2 (69), 138.
35. Hornfeldt CS, Lothridge K, Upshaw Downs JC. *Forensic Science Update: Gamma-hydroxybutyrate (GHB)*. *Forensic Science Communications* (2002) 4 (1), 1, 13.
36. Katzung B. G. *Farmacología. Básica y clínica*. 5ª. ed en español. Ed. El Manual Moderno. México. (1994).



37. Kaufman EE, Reikin N and Nelson T. Regulation and properties of an NADP<sup>+</sup> Oxidoreductase which functions as a  $\gamma$ -hydroxybutyrate dehydrogenase. *Journal of Neurochemistry* (1983) 40 (6), 1639-1646.
38. Keller Roger J. The sigmas library of FT-IR spectra. 1a. Edición. Vol I. Aldrich Chemical Company. United States of America. (1986).
39. Kraner J, Plassard J, Mc Doy D, Rorabeck J and Witeck M and Evans M. Fatal overdose from ingestion of 1,4 butanediol a GHB precursor. *Journal of Toxicology Clinical toxicology* (2000) 38:534.
40. Laborit H. Correlations between protein and serotonin synthesis during various activities of the central nervous system (slow and desynchronized sleep, learning and memory, sexual activity, morphine tolerance aggressiveness and pharmacological actions of sodium gamma-hydroxybutyrate). *Research Communications in chemical Pathology and pharmacology* (1972) 3(1), 31-51.
41. Li J, Stokes SA, Woekener A. A tale of novel intoxication: Seven cases of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid overdose. *Ann. Emerg. Med* (1998) 31(6), 7213-728.
42. Li J, Stokes SA, Woekener A. A tale of novel intoxication: A review of the effects of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med* (1998) 31 (6), 729-736.
43. Lingenhoebl K, Brom R, Heid J, Beck P, Froestl W, Kaupmann K, Bettler B, Mosbacher J.  $\gamma$ -hydroxybutyrate is a weak agonist a recombinant GABA<sub>B</sub> receptors. *Neuropharmacology* (1999) 38, 1667-1673.
44. LoVecchio F, Bagnasco T, Curry SC. Butyrolactone-induced Central Nervous System depression following ingestion of Renewtrient<sup>®</sup> and Herbal "Growth hormone". *Journal of toxicology clinical toxicology.* (1998) 36: 503.
45. Lettieri J and fung HL. Improved Pharmacological activity via pro-drug modification: comparative pharmacokinetics of Sodium gamma-hydroxybutyrate and Gamma butyrolactone. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* (1978) 22: 107-118.
46. March J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, mechanisms and structure.* John Wiley & sons. 3<sup>a</sup> ED. United States of America. (1985)
47. Martínez Roaro, M. *Derechos y delitos sexuales y reproductivos.* Porrúa, México. (2000).
48. Marvel C.S. and Birhimer ER. Sodium SALT of  $\gamma$ -hydroxybutyric - valeric and -caproic acids. *J. Am. Chem. Soc.* (1929) 51, 260-262.



49. Möhler H, Patel AJ and Balázs R. Gamma-hydroxybutyrate degradation in the brain *in vivo*: negligible direct conversion to GABA. *Journal of Neurochemistry* (1976) 27, 253-258.
50. Morrison R and Boyd R. *Química Orgánica*. Addison Wesley-Iberoamericana. 2ª Ed en español. México. (1987).
51. Nicholson KL, and Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug and alcohol dependence* (2001) 63, 1-22.
52. Irwin RD. NTP Summary Report on the metabolism, disposition and toxicity of 1,4 butanediol (CAS No. 110-63-4). National Institute of Environmental Health Service Report. NIH/PUB-96-3932; NTP-Tox-SER-54.
53. Palatini P, tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, Gallimberty L, Gessa GL, and Ferrara SD. Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Pharmacology* (1993) 45: 353-356.
54. Roth RH, Delgado JMR and Giarman J.  $\gamma$ -butyrolactone and  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. II. The pharmacologically active form. *Int. J. Neuropharmacol* (1966) 5, 421-428.
55. Roth RH and Giarman NJ. Evidence that central nervous system depression by 1,4-butanediol is mediated through a metabolite gamma-hydroxybutyrate. *Biochem Pharmacol* (1968) 17,735-739
56. Roth RH, Giarman NJ. Conversion *in vivo* of  $\gamma$ -aminobutyric to  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in the rat. *Biochem Pharmacology* (1969) 18, 247-250.
57. Roth RH and Suhr Youngmin. Mechanism of the  $\gamma$ -hydroxybutyrate-induced increase in brain dopamine and its relationship to "sleep". *Biochemical Pharmacology* (1970) 19, 3001-3012.
58. Roth RH, and Nowyoky. Dopaminergic neurons: Effects elicited by  $\gamma$ -hydroxybutyrate and reversed by picrotoxin. *Biochem pharmacol* (1977) 26, 2079-2082.
59. Sarfaraz N. *Textbook of Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Appleton-Century Crofts. United States of America. (1997)
60. Scharf MB, Lai AA, brandan B, Stover R and berkowitz DB. Pharmacokinetics of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in Narcoleptic patients. *Sleep* (1998) 21 (5), 507-514.
61. Schwartz RH, Milteer R, LeBeau MA. Drug-Facilitated sexual assault ('Date-Rape'). *Southern Medical Journal* (2000) 93. (6), 558-561.



62. Seifert S. Substance use and sexual assault. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology* (1997) 35: 554.
63. Serebryakov LA. Pharmacological properties of the sodium salt of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid. *Mosk. Med Inst.* (1964) 46-48.
64. Shaw C.A. (editor). *Receptor dynamics in neural development*. CRC Press. United States of America. (1996).
65. Snead OC, Liu CC and Bearden LJ. Studies on the relation of Gamma-hydroxybutyric Acid (GHB) to Gamma-aminobutyric acid (GABA). *Biochem Pharmacol.* (1982) 31, 3917-3923.
66. Snead OC III and Liu Chun-Che. Gamma-hydroxybutyric acid binding sites in rat and human brain synaptosomal membranes. *Biochem Pharmacol* (1984) 33 (16), 2587-2590.
67. Snead OC, Furner R and Liu CC. *In vivo* conversion of gamma-aminobutyric acid and 1,4 butanediol to gamma-hydroxybutyric acid in rat brain: studies using stable isotopes. *Biochem. Pharmacol.* (1989) 38: 4375-4380.
68. Snead OC, III. Relation of the [ $^3$ H]-  $\gamma$ - hydroxybutyric acid (GHB) binding site to the  $\gamma$ -aminobutyric acid  $\alpha$  (GABA $\alpha$ ) receptor in rat brain. *Biochemical Pharmacol* (1996) 52, 1235-1243.
69. Taberner PV. Alcohol deshidrogenasa activity in rat brain: evidencia for the metabolism of succinic semialdehyde to gamma-hydroxybutyrate. *Biochem Pharmacol.* (1974) 23, 1219-1220.
70. Tunnickliff G. Significance of Gamma-hydroxybutyric acid in the brain. *General Pharmacology* (1992) 23, 1027-1034.
71. Valenti F. Action of  $\gamma$ -alkoxybutyryl chlorides. *J. Am. Chem. Soc.* (1941) 63, 2488-2490.
72. Viera AJ, and Yates SW. Toxic ingestion of Gamma-hydroxybutyric acid. *Southern Medical Journal* (1999) 92 (4), 404.
73. Vree TB, Baars AM and Van Der Kleijn E. Capacity-Limited eliminación of 4-hydroxybutyrate (GammaOH $^R$ ), ethanol and vinylbital (Bykonox $^R$ ). *Pharmaceutisch Weekblad.* (1975) 110: 1257-1262.
74. Vree TB, Damsma J, Van den Bogert AG and Der Kleijn E. Pharmacokinetics of 4-hydroxybutyric acid in man, rhesus monkey and dog. *Anaesthesiologische und Intensivmedizinische Praxis.* (1978) 110, 21-39.



75. Walters JR and Roth RH. Effect of  $\gamma$ -hydroxybutyrate on dopamine and dopamine metabolites in the rat striatum. *Biochem Pharmacol.* (1972) 21, 2111-2121.
76. Walkenstein SS, Wiser R, Gudmundson C and Kimmel H. Metabolism of Gamma-hydroxybutyric acid. *Biochim. Biophys. Acta.* (1964) 86, 640-642.
77. Wiley J, Dick R and Arnold T. Hematuria from home-manufactured GHB. *Journal of toxicology clinical toxicology* (1998) 36:502-503.
78. <http://webbook.nist.gov/cgi/cbook>. 6 de mayo 2002 11:00
79. <http://emedicine.com/emerg> 8 de mayo 2002 12:00
80. [www.biopsychiatry.com/ghb](http://www.biopsychiatry.com/ghb). 8 de mayo 2002 14:00
81. [www.drugfreenc.org/html](http://www.drugfreenc.org/html) 9 de mayo 2002 11:00
82. [www.streetdrugs.org](http://www.streetdrugs.org) 9 de mayo 2002 13:00
83. [www.ghbsales.com](http://www.ghbsales.com) 13 de mayo 2002 10:30
84. [www.detnews.com/2000/metro](http://www.detnews.com/2000/metro) 13 de mayo 2002 12:00
85. [www.sa.rechester.edu/masa/drugs](http://www.sa.rechester.edu/masa/drugs) 13 de mayo 2002 14:00
86. [www.projectghb.org](http://www.projectghb.org) 16 de mayo 2002 10:25
87. [www.trendydrugs.org](http://www.trendydrugs.org) 16 de mayo 2002 12:20
88. [www.ceri.com/ghb-comm.html](http://www.ceri.com/ghb-comm.html) 17 de mayo 2002 13:50
89. [www.teemwavez.com](http://www.teemwavez.com) 20 de mayo 2002 10:40
90. [www.smart-drugs.com](http://www.smart-drugs.com) 21 de mayo 2002 11:00
91. [www.deadiversion.usdoj.gov](http://www.deadiversion.usdoj.gov) 22 de mayo 2002 11:30
92. [www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb\\_3.shtml](http://www.erowid.org/chemicals/ghb/ghb_3.shtml). 23 de mayo 2002 12:00