

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
LO HUMANO EJE DE NUESTRA REFLEXION**

**EFFECTOS DEL MIDAZOLAM ADMINISTRADO JUNTO CON
ETANOL.**

PRESENTA:

MARTHA ANGELICA MARTINEZ GODINEZ

**ASESOR
Q.F.B. ESTELA VALENCIA PLATA**

MEXICO, DF. A 24 DE FEBRERO DE 2007



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.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	04
2. MARCO TEORICO	
2.1. ETANOL	06
2.1.1 ANTECEDENTES	06
2.2. DELITO SEXUAL.....	08
2.2.1 INCIDENCIA DE VIOLACION.....	11
2.3. MIDAZOLAM.....	12
2.3.1 ANTECEDENTES.....	12
2.3.2 ESTRUCTURA QUIMICA.....	14
2.3.3 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	15
2.3.4 CLASIFICACION DE LAS BENZODIACEPINAS.....	16
2.3.5 FARMACOCINETICA.....	17
2.3.5.1 ABSORCION.....	18
2.3.5.2 DISTRIBUCION.....	18
2.3.5.3 BIOTRANSFORMACION.....	19
2.3.5.4 ELIMINACION.....	19
2.3.6 FARMACODINAMIA.....	20
2.3.7 TOXICOCINETICA.....	21
2.3.7.1 ABSORCION.....	22
2.3.7.2 DISTRIBUCION.....	23
2.3.7.3 BIOTRANSFORMACION	24
2.3.7.4 ELIMINACION.....	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
4. OBJETIVOS.....	27
5. RESULTADOS.....	28
6. ANALISIS DE RESULTADOS.....	29
7. CONCLUSIONES.....	31
8. REFERENCIAS.....	32

DEDICATORIAS

A MI PAPA.

Por ser el mejor papa que pude haber tenido, por su apoyo aun en momentos difíciles y por el ejemplo de lucha y trabajo que me ha dado desde el día en que nací. **PAPI** tu amor y confianza me dieron las armas para salir adelante.

A MI MAMA.

Por que sin ella no habría hecho mis tareas a tiempo, por no abandonarme en los momentos más confusos de mi vida y haberme regalado su amor, confianza y alegría. “Aun cuando me hayas olvidado en la escuela.”

A MI NOVIO ALE.

Por estar a mi lado desde octubre de 1998, siendo un guía y un ejemplo; por decirme que para lograr lo anhelado hay que esforzarse sin perderse en el intento. Eres parte importante de mi vida y aun mejor de mi familia.

A RAUL (MI HERMANO)

Por haberme ayudado y haber sido mi compañero de tareas nocturnas durante años, además de ser mi mejor amigo y confidente. Espero que seas mejor estudiante y persona que yo RULA, tienes todo para salir adelante aprovéchalo “dormilón”.

A CARO (MI HERMANA)

Que en sus momentos me ayudo y fue mi cómplice en innumerables travesuras. Pase lo que pase eres mi hermana “pero no abuses flaca”.

A JESSICA Y JARET (MIS SOBRINOS)

Por haber llegado a mi vida y darme motivos para no sentirme cansada. Son unos niños maravillosos me han llenado de besos y palabras dulces en todo momento. Cuenten conmigo siempre hijos.

A TODOS.

Mis abuelos, tíos, profesores, compañeros y amigos que me han ayudado a salir adelante en determinados momentos, esperando no haberlos defraudado. Su apoyo cariño y comprensión son el tesoro mas grande que pude haber recibido, con mi esfuerzo y dedicación espero poder pagarles todo lo que han hecho por mi. *GRACIAS A TODOS.*

1. INTRODUCCION.

Uno de los principales aspectos a considerar en esta tesina, es investigar el efecto que tiene el midazolam al ser administrado con bebidas alcohólicas dándoles de esta forma un uso como drogas y no como sedante en tratamientos terapéuticos. En general los individuos que emplean este tipo de medicamentos desconocen sus propiedades farmacológicas, las administran sin saber que estas drogas en pequeñas cantidades actúan deprimiendo el Sistema Nervioso Central (SNC), y que si son ingeridas en combinación con otros medicamentos, alimentos o bebidas alcohólicas pueden causar alguna interacción que va desde la inhibición del efecto farmacológico o toxicológico en su caso, hasta su potenciación. Como las benzodiazepinas funcionan a nivel del SNC las personas entran en un estado de sedición que como consecuencia de este, experimentan un cuadro de amnesia.¹

Hoy en día es empleado el midazolam en casos de violación, debido a que en nuestro medio son de fácil administración, frecuente descripción, sus precios bajos en comparación con otras drogas ilícitas, además de sus amplias posibilidades terapéuticas, por todas estas razones se ven involucrados en intoxicaciones homicidas. La mayoría de ellas, esencialmente se absorben por completo por vía oral, algunos alcanzan la circulación sistémica solo en la forma de metabolito activo; después de la administración oral, el tiempo para lograr la concentración máxima en el plasma va de 0,5 a 8 horas, dependiendo de que benzodiazepina se trate. Su vía de eliminación es por la orina, en forma de metabolitos conjugados glucuronidos. Su acción específicamente es en corteza y tallo cerebral, tálamo, hipotálamo y núcleos talamitos, siendo su sitio, la sinapsis GABA-érgicas, al ligarse la molécula del fármaco al receptor GABA, ocasiona una mayor apertura de los canales de cloro, originando una hiperpolarización de la misma membrana postsináptica, impidiendo así su estimulación relativa del sistema de insomnio dando como consecuencia una inducción al sueño.¹

En la mayoría de estos casos, se emplean benzodiazepinas y de forma particular el midazolam debido a que es fácil de adquirir en los centros nocturnos siendo muy utilizadas por los jóvenes además de individuos cuyas intenciones son el efectuar una violación. El modelo que mas es empleado por este tipo de delincuentes para cometer estos delitos consiste en resbalar o administrar la droga en la bebida de la victima, sin que ella se percate de este hecho, una vez que la victima comienza a sentir los efectos de la droga el delincuente presta su ayuda siendo en dicho momento cuando este ultimo cumple su cometido de violación.

De acuerdo con el Código Penal para el distrito federal en su titulo decimoquinto de delitos contra la Libertad y el Normal Desarrollo Psicosexual, tipifica que se trata de un delito doloso, ya que las violación se realiza en el momento de imponer (no siempre) la cópula por medio de la violencia, este delito implica la invasión del espacio físico emocional y cognoscitivo de un ser humano por medio de la imposición, del uso de la fuerza y de la degradación de la persona, independientemente de si existe o no la penetración.

2. MARCO TEORICO.

2.1 ETANOL

2.1.1. ANTECEDENTES.

El alcohol es el hidrocarburo mas comúnmente empleado debido a sus propiedades y usos en bebidas, su uso es común en reuniones del tipo religioso, de amistad, como prerrogativa de gobernantes (los aztecas permitían su consumo solo a los jefes). Siendo este el toxico mas utilizado en el mundo no con fines suicidas u homicidas cuyo consumo no se considera accidental sino por placer, ya que produce en el individuo euforia y desinhibición, lo cual es sumamente aceptable en celebraciones y reuniones sociales. También en algunos casos por sus efectos como la depresión de los mecanismos de control (estimulación), la liberación de impulsos primitivos (irritabilidad), alteración de funciones sensitivas y motoras es considerado globalmente como un factor criminogeno, pues se ve presente en accidentes de transito, quemaduras, ahogamientos, suicidios y en todo tipo de problemas sociales como personales, laborales y familiares.

El alcohol es mas hidrosoluble que liposoluble por lo que se absorbe mas rápidamente a través de las membranas, difunde hacia la sangre con tropismo hacia el SNC siendo su efecto agudo, el cual esta en relación directa al grado de impregnación directa del SNC. Las alcohólicas carecen de valor alimenticio alguno y este al ser ingerido se absorbe tanto en el estomago como en el intestino, la velocidad de absorción es variable ya que el 50% se absorbe en la primera media hora, el resto en las siguientes tres horas, una vez en la sangre difunde a los órganos en relación con su contenido de agua, por ejemplo:

1. cerebro
2. sangre
3. humor vítreo
4. liq. Cefalorraquídeo

El alcohol incrementa la actividad inhibitoria mediada por receptores GABA que actúan en los canales de cloro regulando tanto la entrada como la salida por tanto que el organismo presenta depresión de los mecanismos de control, alterando las funciones sensitivas y motoras siendo así un depresor primario del SNC.

2.2 DELITO SEXUAL

En México y otros países de América Latina, una proporción muy importante de la población esta constituida en su mayoría por adolescentes, que mantiene conductas de sometimiento contra las mujeres. El término de violación ha sido históricamente usado para identificar un crimen entre individuos heterosexuales. Sin embargo en la actualidad, se han registrado casos de actos hostiles entre individuos del mismo sexo al que se le denomina violación homosexual.³

La definición legal de violación hacia las mujeres, incluye la presencia de tres elementos diferentes que son:

- 1) El empleo de malos tratos o coerción.
- 2) Relaciones sexuales o cualquier grado de penetración del pene o de cualquier objeto en la vagina por un individuo del sexo masculino mayor de 14 años.
- 3) Falta de consentimiento de la victima.^{2,3}

En este caso de violación se trata de un delito doloso, pues el sujeto en forma intencional lleva a cabo la cópula por medio de la violencia que impone a la victima, existiendo esta, cuando la persona esta privada de la razón, de sentido o por cualquier otra causa que no puede resistirse, también existe la violencia psicológica. Junto con este acto, pueden concurrir otros ilícitos, como el de homicidio, lesiones, contagio de enfermedades venéreas, etc., habrá atipicidad si falta alguno de de los elementos del tipo, como es la violencia. Los delitos sexuales reciben nombres específicos y son designados según la edad de la victima que sufre de este tipo de ataques, silos afectados son menores de 14 años se les denomina “abuso sexual si rebasan esa edad, se considera violación.

La ley clasifica este acto de violencia sexual de dos formas:

- 1) **ESTRUPO**: Es la relación sexual que se tiene con una persona menor de los 14 años de edad, del mismo o género opuesto con o sin su consentimiento.
- 2) **VIOLACION**: Es la relación sexual que se tiene con una persona de edad mayor del mismo o género opuesto, sin su consentimiento.⁵

La violación forma parte de una categoría más amplia de conductas conocidas como violaciones sexuales:

Vejación: involucran el contacto manual con los genitales de la víctima.

Violación: involucra el contacto manual o la penetración del pene o de cualquier objeto en la vagina.

Sodomía: involucra el contacto manual o la penetración del pene en la boca o el ano.⁵

Al igual que otros trastornos de la función sexual, la violación se aprende y no es parte de la “naturaleza” del hombre, es nuestra sociedad la que frustra a los hombres por las ideas machistas, como el dominio hacia la mujer, creando una fusión patológica de los impulsos sexuales y agresivos que se manifiestan en este acto.³

En la pasada década, se empezaron a reportar casos en donde fármacos como el midazolam se utilizaron para cometer este tipo de delitos. Este medicamento es un sedante miembro de las benzodiazepinas, junto con drogas tales como el Clordiazepoxido, Diacepam y Lorazepam por mencionar algunos, el principal uso de estas drogas se explicara mas adelante. Las drogas o fármacos que más se han utilizado en los casos de violaciones fechas recientes son el Valium^R. Este tipo de medicamentos se obtienen fácilmente, debido a que muchas recetas son falsificadas o robadas, estos medicamentos requieren de su receta médica para realizar su venta ya que pertenecen a los Psicotrópicos del grupo II, clasificado por la Ley general de Salud⁷ (LGS) en su artículo 245 y el 251 del Reglamento de Insumos para la Salud.

La mayoría de la venta de las benzodiazepinas no cumplen de acuerdo con las especificaciones de la LGS y al no existir el conocimiento de estas, son fáciles de adquirir; por tal motivo los jóvenes llegan alterar o falsificar la receta del médico, que después estos se encuentran en los centros nocturnos y en fiestas llamadas rave; durante las festividades; son muy usadas por adolescentes, así como por el personal que atiende estos centros de diversión, por individuos cuyas intenciones está el perpetrar un asalto sexual. A este tipo de drogas o medicamentos se les denominó “drogas para asalto sexual”, debido al potencial que tienen de causar desmayos y amnesia, cuando son administrados en dosis muy altas.^{3, 6, 7,8}

Según en sondeos que se han realizado, el modelo que emplean para el uso de estas drogas con el fin de cometer este tipo de delitos, es el “rapist” que consiste en agregar la droga en la bebida (en especial bebidas alcohólicas) sin que la víctima se percate de este hecho. Después de un corto tiempo de que la persona se ha tomado la bebida adulterada, comienza a sentirse mal, en ese momento, es cuando el perpetrador actúa y las ofertas para acompañar a la víctima a su hogar no se hacen esperar, es donde el delincuente cumple su cometido. Tiempo después, cuando la víctima recobra el conocimiento, esta no tiene recuerdo alguno de lo sucedido, o del asalto sexual. Según el Departamento de Justicia, una de cada dos víctimas de violación tiene menos de 18 años de edad.^{3, 6,8}

Los casos de Asalto Sexual en mujeres adultas se realiza de forma muy similar que el empleado en las mujeres jóvenes, el modelo de abuso de drogas o fármacos sigue siendo el rapist; la incidencia es menor, pero hay una influencia de alcohol o drogas muy marcada en este tipo de delitos. Un 75% de los casos son cometidos por alguien que conoce a la víctima, este puede ser por un amigo, familiar o vecino; en algunas ocasiones el victimario necesita de un socio íntimo, que le ayude a efectuar dicha fechoría.

Los incidentes de asalto sexual ocurren comúnmente en el hogar de un amigo, del pariente, del vecino o en el propio hogar de la víctima; y en un horario entre 6:00pm y 6:00am. También puede ocurrir en áreas públicas como discotecas, fiestas, reuniones de trabajo o en estacionamientos públicos.^{3, 6,8}

2.2.1 INCIDENCIA DE VIOLACION.

Durante los últimos años, las principales páginas de los diarios capitalinos se han ocupado de la inseguridad en el transporte público y principalmente en la vía pública, en el que se presume se cometen el mayor número de delitos sexuales.^{6, 8}

Según informes de la Fiscalía de Delitos Sexuales de la Procuraduría General de Justicia Del Distrito Federal; del año 2002, se recibieron 3 mil 894 denuncias por violencia sexual, de las cuales mil 297 fueron por violación y únicamente se lograron la consignación de 463 personas. Este ilícito tuvo un incremento del 10% en la relación con el año anterior (“La Jornada”, 18 de enero de 2003).²² Pero además de microbuses, centros de diversión y del metro; se abrieron tres agencias del Ministerio Público: Pantitlan, Pino Suárez y Martín Carrera, a finales del año pasado; para atender las denuncias de las usuarias que se han quejado de abuso sexual en este transporte.⁸

La incidencia de denuncias de violación del año de 1997 al 2001, fuente proporcionada por la Dirección General de Política y Estadística Criminal de la Procuraduría General de Justicia, el promedio mensual fue de 2.5 y 5.5 denuncias por violación indicado en la grafica I (ver la sección de resultados), siendo el mes de junio de 1997 el que mayor número de denuncias presentó; el mes de enero de 1998 fue el que menor registro presentó con 2.5.

El año 2000 fue el que presentó el mayor incremento de 4.12 y 3.18, para el año 2001. En estos datos estadísticos no se menciona la relación con drogas ilícitas o benzodiazepinas, debido a que son datos confidenciales que no se pueden proporcionar al público, pero no quiere decir que no hay indicios de su uso para cometer el delito.

2.3 MIDAZOLAM

2.3.1 ANTECEDENTES.

El midazolam es un depresor del SNC, siendo un grupo farmacológico relativamente extenso, hoy en día aproximadamente se cuenta con mas de 2000 tipos de benzodiazepinas que se han sintetizado, de estas, mas de 100 se han aprobado para determinar su actividad hipnótica y de otro tipo. No solo son los psicofármacos mas ampliamente utilizados, sino uno de los grupos de mayores ventas. Desde 1960 se introdujeron al mercado, en 1970 existían en nuestro país ocho fármacos de este grupo, seis de ellos de acción prolongada y tan solo dos de acción corta. Para 1990 se encontraban en el mercado 26 benzodiazepinas, incrementando notablemente los de acción corta, mientras que los de acción prolongada fueron solo dos presentaciones mas.^{1, 9,10}

Ya que existe una amplia gama de posibilidades terapéuticas, es uno de los psicofármacos que con mayor frecuencia se le ve envuelto en casos de intoxicaciones, tanto voluntaria como accidental. Por lo que no es extraño que sean empleadas con el fin de cometer delitos sexuales, como la violación y abuso sexual ambos mencionados anteriormente.

Debido a su efecto farmacológico de causar un estado de sedación, de relajamiento y de satisfacción y/o tranquilidad, se acrecentó el uso del midazolam en fiestas, discotecas, centros nocturnos y en fiestas o bailes “rave” (Bailes eufóricos como el techno y house) para poder llevar a cabo una violación. El nombre común que se maneja en las calles con el fin de referirse al midazolam es el noqueador. El modelo para administrar este tipo de fármacos a las personas es a través del asalto o rapista, cuando la droga es mezclada con una bebida alcohólica que al poco tiempo de ser ingerida, persona presenta cuadros de inconciencia, hipnosis y amnesia, esto facilita que sean victimas de un abuso sexual o violación.

Un fármaco sedante disminuye la actividad, modera la excitación y calma a su receptor. Mientras que un hipnótico produce somnolencia, facilitando la iniciación de un estado de hipnosis que se asemeja al sueño natural además del mantenimiento del mismo. En general, la sedación, la hipnosis

Farmacológica y la amnesia total son consideradas como una continua depresión del SNC. Aunque existen muchas semejanzas entre las benzodiazepinas, es difícil caracterizarlas como un solo grupo. Sin embargo, generalmente todas ejercen las mismas actividades farmacológicas y tienen los mismos mecanismos de acción, aunque presentan diferencias cuantitativas en su actividad farmacodinámica.

La interacción de otros medicamentos con el alcohol potencia los efectos sedantes y provoca que disminuya la coordinación motora sobre el SNC, estos síntomas aparecen después de los 60 o 90 minutos de la ingestión conjunta, esto persiste aproximadamente por tres horas y hasta las 10 horas después de la última dosis de la benzodiazepina. Aquellas de acción corta además de la de ultracorta, presentan menos intensidad en sus interacciones.^{9, 10}

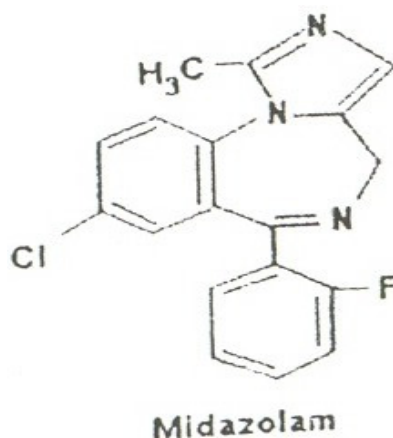
Los mecanismos fisiológicos que rigen la cinética de los tóxicos y de los fármacos son muy similares y puede afirmarse que , excepto para los metabolitos de procedencia natural(endógenos), deben de contemplarse desde el punto de vista bioquímica, la farmacocinética y la toxico cinética están unidas en el marco cinético de las sustancias extrañas exógenos (xenobiotico) que invaden al organismo. Son conceptos con un mismo criterio, siendo difícil, a veces de establecer una demarcación clara de ambas, ya que cualquier fármaco puede comportarse como cualquier toxico. Sin embargo, en el estudio del comportamiento de estos, se busca para una misión benéfica al obtener de alguna manera el bienestar hacia el individuo y para el caso contrario de los otros, es para el deterioro de la salud o de algunas funciones específicas, así como muchos casos de muerte. Por lo tanto, la toxicología es el estudio científico de estos elementos en su comportamiento, mecanismos de acción y de excreción.^{12, 19}

2.3.2. ESTRUCTURA QUIMICA.

Todas las benzodiazepinas se caracterizan por que presentan propiedades hipnóticas, sedantes, ansiolíticas, amnésicas y anticonvulsivas, como ya se menciono anteriormente todos ejercen su acción farmacológica, solo que difieren en su potencia y eficacia al producir sus efectos. Todo esto se le atribuye a la estructura-actividad de este grupo, que es, el determina sus propiedades farmacocinéticas, fármaco químicas y toxicologicas en cada uno de los fármacos.

La estructura básica de casi todas las benzodiazepinas poseen un núcleo químico común, que consta de un anillo de benceno fusionado con una diazepina denominada 1,4-benzodiazepina, con dos átomos de nitrógeno (N) en las posiciones 1 y 4 del anillo (rara vez encontrados en las posiciones 1 y 5) como por ejemplo el Clobazam. Siendo esta la porción donde están numeradas las posiciones claves de la molécula, no obstante, como ya se vio anteriormente este grupo de medicamentos deprimen el SNC, esto se atribuye, a que la estructura contiene un sustituyente 5-aril o 5-ciclohexenil, de este modo el termino benzodiazepina ha llegado a significar para algunos autores como las 5-aril, 1-4, benzodiazepinas.^{10, 13}

Sobre esta base genérica pueden formarse diversas variantes, con solo cambiar los sustituyentes y dependiendo que radical se incorpore, esto influirá en su potencia y sus acciones farmacológicas.¹⁰



2.3.3 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

Las modificaciones estructurales químicas de los miembros de las benzodiazepinas, es lo que determina sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, así como las características de fijación a tejidos y bioreceptores.¹⁰

Aun siendo mínimas las alteraciones que se le realicen a la estructura básica de las benzodiazepinas se producen cambios fisicoquímicos como por ejemplo el pKa del diazepam es de 3.5 y del midazolam es de 6.0, la mayoría de estas, son sustancias liposolubles que cristalizan fácilmente y son de carácter básico. Pueden ser hidrolizadas en soluciones ácidas a su forma correspondiente, cuando la molécula se encuentra en su forma libre, ya sea ácida o básica, generalmente son solubles en solventes orgánicos como el éter etílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol y metanol, pero por el contrario prácticamente son insolubles en agua.

Debido a estas características fisicoquímicas, su forma ionizada y no ionizada de los fármacos son las que determinan en gran parte su velocidad de absorción en el aparato digestivo y la penetración en la barrera hemoencefalica, por ejemplo; el medio alcalino del intestino aumenta la absorción del diazepam, mientras que el pH de la sangre favorece la entrada del midazolam al SNC.

2.3.4 CLASIFICACION DE LAS BENZODIACEPINAS.

En esta tabla se muestra la clasificación para este grupo de fármacos, fundamentándose de acuerdo a los rangos de vida media de eliminación útil, aunque no dependan completamente del compuesto original o del principio activo, sino que también toman en consideración la de los metabolitos activos.^{1,9,10,11,14,15,16}

Por lo tanto se entiende que un fármaco a partir de su principio activo con una vida media corta y un metabolito activo principal de larga duración se clasificara como los de acción prolongada. Un fármaco a partir de su principio activo que produce metabolitos inactivos será de acción intermedia. De esta manera el criterio de elección se fundamenta en la farmacocinética de las benzodiazepinas basadas en su vida media de eliminación.¹⁷

Tabla 1. Clasificación farmacocinética de las benzodiazepinas basada en su vida media de eliminación¹⁴

	Semivida $T_{1/2}^{\beta}$ (h)	Metabolito activo	Vol. De distr. (L/kg.)	Unión a proteínas	T_{max} . oral (h)
Acción prolongada, semivida efectiva superior a 24 horas					
Clobazam	9-60	desmetilclobazam	0.8-1.8	87-92%	1-4
Cloracepato	Muy corta	desmetildiazepam	0.93-1.27	82	1-2
Clordiazepóxido	5-30	desmetildiazepam	0.26-0.58	94-97	0.5-4
Diazepam	14-100	desmetildiazepam	0.7-2.6	96.7-98	0.5-2
Flurazepam	Muy corta	desalquilflurazepam	3.4	96	0.5-3
Halazepam	9-28	desmetildiazepam	0.71-0.13	98	-----
Ketazolam	2	desmetildiazepam	-----	96	-----
Medazepam	1-2	desmetildiazepam	98.7-99.5	---	-----
Pracepam	29-193	desmetildiazepam	-----	4-6	-----
Quazepam	27-40	desalquilflurazepam	5	>95	<2.5
Acción Intermedia, semivida efectiva entre 14 y 24 horas					
Bromazepam	7.9-19.3	No	---	70	-----
Flunitrazepam	15-30	desmetilflunitrazepam	2.5	80	-----
Nitrazepam	15-38	2-amino-5-nitrobenzofenona	0.7 86-87	---	0.5-5
Acción corta, semivida efectiva entre 6 y 14 horas					
Alprazolam	12-15	α -hidroxialprazolam	0.7-1.5	70-80	0.25-3
Loprazolam	7-21	dudosos	-----	80	2-5
Lorazepam	10-18	No	0.7-1.0	85	1-3
Lormetazepam	9-15	lorazepam	-----	---	----
Oxazepam	5-12	No	0.6-1.6	87-90	1-4
Temazepam	5-22	oxazepam	1.3-1.16	96-98	----

(Nicholson, 1986; Feely y Pullar, 1990; y Hollister, 1992)

2.3.5 FARMACOCINETICA.

Este tipo de fármacos sufren una serie de diversos cambios para ser eficaces y de igual forma para ser eliminados del organismo. Los pasos a seguir consisten en absorción, distribución, biotransformación y excreción del fármaco. Cuando se utilizan para tratamientos de ansiedad o en trastornos del sueño, el midazolam que es administrado generalmente por vía oral, su velocidad de absorción depende de una diversidad de factores.¹⁷

Pasos a seguir para la eliminación del midazolam del organismo.

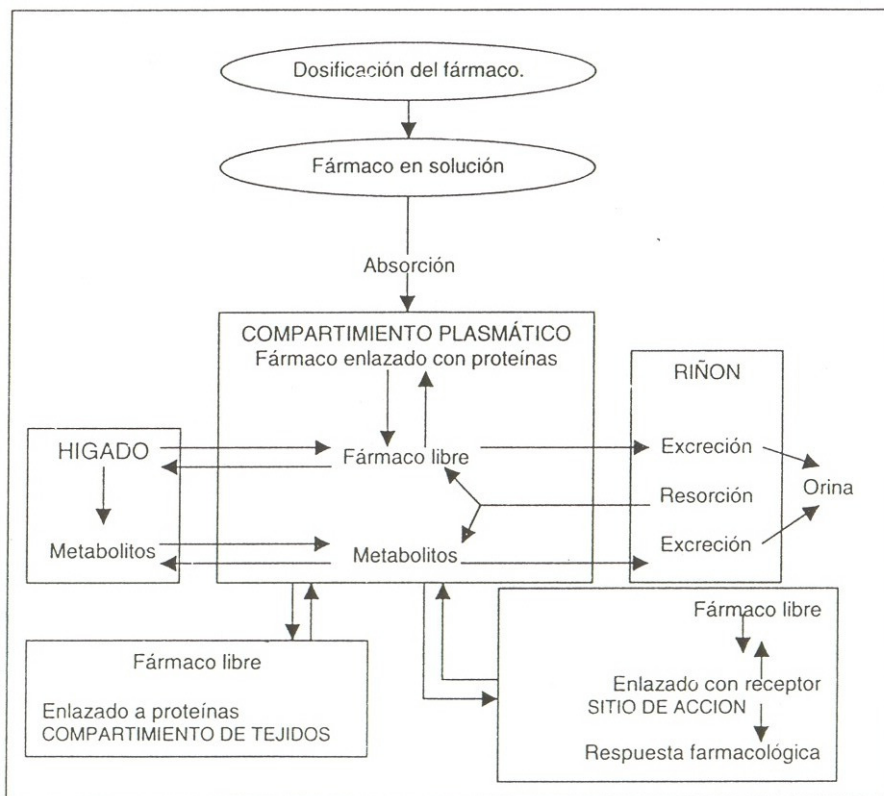


fig 2. Procesamiento de un fármaco. Indicando las principales vías. (Tomado de Tietz NW.)

2.3.5.1 ABSORCION

La absorción del midazolam es muy rápida, alcanzando valores máximos entre 30 a 60 minutos, siendo la absorción intramuscular eficiente debido a la solubilidad del mismo, lo cual permite su paso a pH fisiológico evitando así que este precipite en el sitio de la inyección. Por este motivo la absorción por mucosas es también recomendable.¹⁵

2.3.5.2 DISTRIBUCION

La sangre es el vehículo por el cual la mayoría de los fármacos se desplaza a todos los órganos y compartimientos de líquidos, mediante un proceso dinámico en el cual las moléculas del fármaco entran y salen de los tejidos a velocidades que dependen del flujo sanguíneo. Cuando el midazolam es absorbido al intestino, se liga a la albúmina plasmática en proporciones altas, pero su elevado volumen de distribución, hace que el desplazamiento de las mismas no suela ser trascendental. Pues si existe un mecanismo de transporte específico puede llegar a hacerlo, pero en este caso el midazolam es una forma no ionizada y por lo tanto es lo suficientemente liposoluble para atravesarlas.

La ionización de los fármacos como las benzodiazepinas afecta la velocidad de penetración de un fármaco a través de la membrana celular, además de afectar a su distribución entre los diferentes compartimientos, la relación entre el fármaco ionizado y el no ionizado depende del pKa y del pH del compartimiento, de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbach. Se asume que los fármacos atraviesan la membrana y por lo tanto, adquieren la misma concentración en cada compartimiento, el resultado es alcanzar el estado de equilibrio, la concentración total del fármaco (forma ionizada + la forma no ionizada) será diferente en cada compartimiento, un fármaco ácido estará más concentrado en los compartimientos de mayor pH y viceversa.^{1,11,13,16}

2.3.5.3 BIOTRANSFORMACION.

Después de ser absorbidos y distribuidos, inmediatamente experimentan el efecto del primer paso, refiriéndose, a que el fármaco pasa por primera vez al hígado realizando un metabolismo sustancial, inclusive antes de llegar a la circulación sistemática, debido a esto la concentración sanguínea del fármaco activo disminuye y la producción de muchos metabolitos inactivos. Debido a su liposolubilidad, las benzodiazepinas no son excretadas tal y como fueron administradas, para que esto suceda, se deben metabolizar (sufrir una serie de cambios). Los derivados que se encuentran presentes en la orina, que en su mayor parte son conjugados con ácido glucurónico o con iones sulfato, los cuales carecen de actividad farmacológica.^{1, 9, 10, 11, 13,16}

En tanto los sistemas microsomales del hígado que participan en la metabolización de los medicamentos, son los que contribuyen en la depuración o eliminación de todas las benzodiazepinas. El metabolismo de estos fármacos se lleva a cabo por dos vías principales conocidas como reacciones de fase I, es aquella donde interviene la oxidación microsomal, incluye una N-desalquilación o una hidroxilación alifática.

2.3.5.4 ELIMINACION

Al terminar la biotransformación del principio activo, da comienzo el proceso de excreción de los metabolitos. Así que cuando los fármacos son solubles en agua o se hacen hidrosolubles por el metabolismo, como es en el caso de las benzodiazepinas, estas se eliminan del cuerpo por medio de la orina. Cuando el líquido es excretado por el riñón y presenta un pH ácido se elimina el fármaco básico en caso de que el pH sea básico la eliminación será de un fármaco ácido.^{1, 10,16}

2.3.6 FARMACODINAMIA

Debido a los fenómenos de tolerancia cruzada y dependencia cruzada existentes entre los barbitúricos, las benzodiazepinas, el meprobamato y el alcohol, se llegó a la conclusión de que todas las principales drogas sedantes actuaban en sitios muy afines. En varios estudios, se descubrieron la existencia de receptores especiales de benzodiazepinas en el cerebro; donde se ha comprobado que actúan sobre el sistema límbico, una vez demostrada la presencia de estos, será necesario buscar algún o algunos neurotransmisores que actuaran en dichos receptores.

Uno de estos receptores es el GABA (ácido γ -aminobutírico) que aparece en el tejido cerebral, pero no en otros tejidos de los mamíferos, excepto en trazas. Se cree que el GABA actúa como transmisor inhibitorio en muchas vías diferentes del SNC, además de que en su mayoría se encuentran entre las interneuronas cortas y son los únicos tractos largos GABA-érgicos que van del cerebro al estriado. Por lo que se ha demostrado que las benzodiazepinas potencian la neurotransmisión GABA-érgica a todos los niveles de la neuraxis, incluyendo la médula espinal, hipotálamo, hipocampo, sustancia negra y corteza cerebral. Al parecer aumenta la eficacia de la inhibición sináptica GABA-érgica (mediante la hiperpolarización de la membrana), que produce inhibición en la velocidad de descarga de neuronas críticas en muchas de las regiones del cerebro, pero no se sustituye al GABA ya que se necesita la presencia de los neurotransmisores para producir una respuesta.

2.3.7 TOXICOCINETICA

Uno de los problemas no resueltos con el midazolam y con las benzodiazepinas en general, es la multiplicidad de los efectos, ya que se buscan ligandos de los receptores benzodiazepínicos que carezcan de efectos colaterales, es decir, ansiolíticos que no produzcan sedación o relajación muscular por mencionar algunos, o hipnóticos que únicamente ayuden a dormir al paciente. Por lo que se ha propuesto denominarlos de especificidad distinta que los receptores de tipo periférico situados en el receptor GABA, a los que se ha referido hasta ahora. En tanto la interacción de una sustancia tóxica con el organismo y la fase de exposición produce una intoxicación independientemente de que esta se trate involuntaria o con fines homicidas. Siendo las etapas de la toxicocinética las siguientes.

FASE DE EXPOSICION:

- desintegración del fármaco
- disolución del principio activo

FASE TOXICOCINETICA:

- absorción
- distribución
- metabolismo
- eliminación

FASE TOXICODINAMICA:

- interacción de la sustancia tóxica en el tejido blando

2.3.7.1 ABSORCION

El ingreso de una sustancia al organismo y sus propiedades modifican la distribución de la misma y de los tóxicos en el espacio extra e intracelular. La membrana consta de dos capas lipídicas, compuesta por colesterol de menor polaridad u fosfolípidos altamente polares que contienen ácidos grasos saturados e insaturados, siendo estos últimos los que conceden a la membrana la característica de no ser una estructura totalmente rígida, ostentando fluidez y rigiendo el grado de permeabilidad; cada una de ellas se halla cubierta por otra capa molecular de naturaleza proteica, siendo esta la encargada en penetrar la capa lipídica atravesándola en su totalidad confiriéndole particularidades de un poro o canal que esta revestida de cargas positivas. Esta estructura biológica es de un notable carácter lipofílico, por lo cual es perfectamente traspasada por las sustancias liposolubles como el midazolam. Dado que el tubo digestivo cruza el cuerpo humano desde la boca hasta el ano, en el hay diversos compartimientos con características histológicas y fisicoquímicas muy diferentes, por lo que la absorción depende en totalidad de ellas, por lo cual su comportamiento es desigual. En la mucosa de la boca pueden absorberse tóxicos y fármacos de la misma forma que pueden hacerlo por el recto. Aun cuando el lugar de absorción mas importante es por el estomago e intestino delgado en ellos el mecanismo fundamentalmente es por difusión pasiva, en donde el pH desempeña un papel decisivo importante en la ionización de las sustancias y en la liposolubilidad, ya que en el estomago se absorben sustancias ácidas débiles a demás de las liposolubles, debido a que tienen un pH de 1 a 3 y en el duodeno de 5 a 7. El midazolam se absorbe muy rápidamente por vía intramuscular y su administración oral produce efectos ansiolíticos, relajantes musculares y anticonvulsivantes. La vía intravenosa presenta notables ventajas en cuanto a rapidez se refiere, aunque la duración de sus efectos es menor.^{9, 18,19}

2.3.7.2 DISTRIBUCION

Este proceso esta influenciado por varios factores como las propiedades fisicoquímicas del toxico, el grado de ionizacion, la unión a las moléculas o proteínas o al flujo de sangre a los diverso órganos. Por lo que el sistema circulatorio desempeña un papel importante puesto que desde el pueden, las sustancias iniciar procesos tóxicos y de distribución hacia diversos órganos, para luego ser enviados al exterior o a sitios de deposito en los cuales puede ser nuevamente puestos en circulación. Las sustancias toxicas no suelen estar en la sangre disueltos en el plasma, sino que se unen a las proteínas de estas; en forma reversible o irreversible, dependiendo de la intensidad de fijación del tipo de enlace fisicoquímico. Las proteínas intracelulares tienen la capacidad de fijarse a metabolitos tóxicos y como en los diferentes tejidos igualmente existe una gran variedad de proteínas, alterando la fijación de un toxico. Por esto y debido a los diferentes grados de unión extra e intracelular, el volumen de distribución de un toxico en el plasma y en los tejidos no es igual.^{9.18.19}

La vida media de eliminación de las benzodiazepinas es muy variable dependiendo también de cada fármaco y de la existencia o no de metabolitos activos, en los pacientes obesos tienen prolongada vida media de eliminación, en los enfermos del hepáticos y los ancianos también poseen una vida media de eliminación aumentada, junto con sus metabolitos y en pacientes ancianos la vida media se encuentra reducida frente a las que se presentan en mujeres adultas jóvenes.

2.3.7.3 BIOTRANSFORMACION

Algunos tóxicos son eliminados sin sufrir ningún tipo de cambios, pero la mayoría son excretados sufriendo un útil proceso de transformación para lo cual se lleva a cabo una serie de pasos metabólicos que tiene como principal objetivo introducir una serie de alteraciones bioquímicas en la molécula. Este tipo de fármacos se metabolizan extensamente, principalmente por enzimas microsomales hepáticas, que se encuentran en las mitocondrias de las células, sin en cambio las que biotransforman los agentes tóxicos se encuentran en el retículo endoplasmático del hígado, siendo el tejido donde mayor actividad hay, que en otros algunas de ellas la tienen en el intestino de una manera rápida, antes de ser absorbidas, este tipo de procesos se lleva a cabo en dos fases.

La primera consiste en una oxidación o reducción de las benzodiazepinas, este sistema enzimático se lleva a cabo en el retículo endoplasmático liso (REL), mitocondria y el citoplasma de las células. El mecanismo de funcionamiento es idéntico al que acontece en la respiración celular de oxidorreducción en los que intervienen los receptores de H (NAD_FAD), transportadores de electrones, un aceptor de oxígeno y de liberación de energía en cada paso. Este sistema está constituido por el citocromo P450, que tiene acoplado un componente de dos coenzimas denominadas la NADPH-citocromo C-reductasa además del NADPH-citocromo P450 y el hem-citocromo P450 que son proteínas ligadas al hierro, siendo el último de la cadena redox donde mediante el paso de hierro ferroso a ferrico favorece el intercambio de electrones.

2.3.7.4 ELIMINACION

Los metabolitos conjugados son eliminados de manera primordial por la orina y en la misma es posible encontrar varios metabolitos diferentes, frutos de las distintas vías metabólicas empleadas o en momentos diferentes del mismo proceso. También suelen encontrarse, en general, en pequeñas cantidades del producto administrado en la orina lo que indica una eliminación del mismo desde el primer momento. Aunque generalmente en cantidades menores del mismo o de sus metabolitos, que pueden hallarse en la orina. Las benzodiazepinas no producen inducción enzimática mínima, a excepción de alguno de los fármacos del grupo. Del mismo modo aunque en una proporción notablemente inferior, actúan el etanol, la isoniacida y la fenitoína.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que uno de los tantos problemas a los que se enfrentan la mujer en la actualidad y uno de ellos por mencionar alguno, es la violación; este forma parte de una categoría mas amplia de conductas conocidas como agresiones sexuales, sin duda alguna, es un crimen de violencia que intenta humillar a la victima basándose sobre aspectos no sexuales, sino de poder e ira hacia la mujer.

Esto nos da una idea del papel como objeto que en ocasiones se le da al sexo femenino en nuestra sociedad, necesariamente involucrado con la educación sexual. A demás de los papeles distorsionados que se dan en el seno familiar. Una de las modalidades para cometer el acto de violación, también llamado violación por confianza, en el cual hay una relación previa de la victima con el victimario, en esta circunstancia se emplean fármacos conocidos como drogas de asalto sexual, a través de bebidas alcohólicas.

Se ha encontrado que los medicamentos que mas son utilizados con este fin, son las benzodiazepinas como el midazolam, estos son clasificados como hipnóticos-sedantes, donde su principal función es el de producir somnolencia y promover el sueño en pacientes con problemas de perturbación y ansiedad. Por sus efectos de acción inhibitoria de los reflejos musculares, antidepresivos, actuando como depresores del SNC, en el cual producen dependencia psíquica y síndrome de abstinencia.¹

Por lo anterior se investigo la trascendencia de los fármacos hipnóticos-sedantes mas comunes como las benzodiazepinas que son empleadas a manera de drogas de abuso sexual y violación, se estudio su farmacología, toxicología, sus propiedades fisicoquímicas además de su mecanismo de acción. Por lo que se determino si hay una incidencia en casos de violación con el uso de estos fármacos en mujeres que radican en el distrito federal.³

4. OBJETIVOS

- Conocer al midazolam como droga en casos de violación, al ser administrada con etanol.
- Realizar un estudio retrospectivo en la última década, con respecto al uso de las benzodiazepinas con fines delictivos.
- Realizar un material que explique el modelo criminal que sigue un delincuente para perpetrar una violación.

5. RESULTADOS

Los antecedentes del uso de medicamentos como drogas que facilitan el asalto sexual, fueron publicados en años recientes. Particularmente fue enfocado hacia el uso del midazolam, debido a sus efectos de sedación y amnésicos fue empleado como una droga de abuso. Este medicamento se ha involucrado y orientado en actos criminales, donde en Estados Unidos es el país que mas investigaciones ha realizado con respecto a este tema en el cual han demostrado con base en estudios de identificación de drogas de abuso sexual y violación, una población 1898 personas que se dicen victimas de violación por algún tipo de benzodiazepinas, solo 16 dieron positivo al fármaco. Sin embargo lo relevante fue la presencia de alcohol entre un 20 y 40% respectivamente. Siendo el flunitrazepam y el midazolam los fármacos con más prevalencia dentro de toda las benzodiazepinas que mayor empleo tienen como droga de abuso sexual y violación.

6. ANALISIS DE RESULTADOS.

Para determinar si el midazolam puede actuar como una droga de uso en una violación, fue necesario conocer los efectos farmacológicos de las mismas, los medicamentos más empleados para este tipo de delitos son el diazepam, flunitrazepam y el midazolam siendo los últimos los de mayores incidencias, y en el que aparecen registros de reportes en actos ilícitos. El modelo para realizar dicho crimen es el rapista, en donde se agrega la droga en una bebida alcohólica, esta interacción etanol-benzodiazepina, potencia el efecto de sedación ya que ambos actúan a nivel del SNC. El etanol es el contenido principal de diferentes bebidas que varía su porcentaje del 2.5 al 55% y su efecto farmacológico se ejerce en el sistema nervioso central, lugar en el que provoca acciones depresoras similares a las producidas por los anestésicos, aunque con diversos mecanismos inhiben la entrada de los iones de calcio originando la liberación de transmisores como respuesta a la despolarización de la terminación nerviosa, además también favorece la acción del GABA al actuar sobre los receptores $GABA_A$ de forma similar como lo hacen las benzodiazepinas.^{9,10}

La farmacodinámica de estos fármacos ejerce su acción selectivamente sobre las vías neuronales polisinápticas, amplificando las inhibiciones mediadas por el neurotransmisor GABA en el SNC y que en ello derivan al menos la mayoría de sus efectos importantes, especialmente hipnótico. Los receptores de las benzodiazepinas, están situados en la membrana neuronal que formando parte del complejo macromolecular del receptor GABA y en el que también se encuentran situados el receptor $GABA_A$ (lugar donde se fijan los agonistas) además de los canales de cloro, que se abren cuando el receptor $GABA_A$ es activado por sus agonistas, lo que origina la entrada de iones de cloro, resultando una hiperpolarización de la membrana, para después provocar la inhibición o depresión del SNC.¹⁶

Por otro lado, los valores farmacocinéticos registrados de este grupo de fármacos, son datos determinados en medicamentos con forma farmacéutica ya definida como lo son las tabletas, puesto que se ha mencionado con

anterioridad, la manera en que se puede administrar una dosis a la víctima es de forma oral y el ingrediente principal en polvo (droga o fármaco). Ya que las benzodiazepinas se absorben rápidamente por esta vía, además el midazolam actúa sinérgicamente con el alcohol, lo cual quiere decir que al ser utilizado al mismo tiempo son igual o superior la suma de sus efectos individuales, cuyo efecto final es igual a la suma de sus efectos producidos cuando ambos se emplean individualmente, esta suma de sus efectos producidos cuando ambos se emplean individualmente, esta suma ocurre ya que no interactúan entre sí. Traduciendo esto como el efecto potencializado. De este modo el midazolam ha sido denotado como el noqueador ya que su administración con bebidas alcohólicas produce dentro del organismo de un individuo, efectos de somnolencia, mareos y poco a poco la pérdida de movimientos y reflejos voluntarios, posteriormente hay pérdida de la conciencia. Convirtiéndose dicho individuo en la víctima de un abuso sexual o violación.

Dentro de la legislación, el Artículo 245 sección I de la Ley General de Salud, cita que las sustancias que tienen valor terapéutico no se consideran punibles pero que constituyen un problema grave para la salud, por tanto, el portar 150 mg de midazolam por nombrar algún tipo de benzodiazepina, es considerado de uso personal y no se aplicará pena alguna lo que facilita a ciertos individuos a cometer este tipo de delitos sexuales. Sin embargo el Artículo 199 del Código Penal en materia Federal, dice que una cantidad mayor a la antes dicha se considera como tráfico. Tomando en cuenta que existe un problema dentro del mercado informal, pues se tienen registros de ventas ilícitas de hasta diez millones de pastillas. Por lo que se recomienda a la víctima que debe apegarse a derecho para dar seguimiento a la evolución de la denuncia ya que durante un periodo de tiempo, ya sea para confirmar una abstinencia o como para demostrar el uso y/o abuso de alguna droga, teniendo en cuenta los tiempos de eliminación de las benzodiazepinas que se hayan consumido para poder realizar el mejor y adecuado método analítico y determinar el o los distintos metabolitos presentes en una muestra de orina.

7. CONCLUSIONES

- En este trabajo se puede concluir que el midazolam puede ser empleado como una herramienta para cometer delitos del tipo sexual en diversos centros nocturnos, debido a su perfil farmacológico, pues este produce un estado de sedación similar al sueño natural ya que actúa deprimiendo el SNC, cuyo efecto se ve potencializado a causa de su administración con etanol. Quedando de este modo la víctima a disposición del delincuente. La situación es más grave considerando su fácil adquisición en las farmacias.
- De acuerdo con los datos obtenidos por la Procuraduría General de Justicia del D. F. la incidencia de violación se incrementa año con año, debido a la inseguridad pública principalmente y al desconocimiento de los jóvenes en general, acerca del modo de perpetrar este tipo de delitos sexuales por delincuentes que asisten de igual forma que sus víctimas a centros nocturnos y/o fiestas rave. Además también se obtuvieron datos, en los que se dice que la mayoría de las víctimas se niegan a denunciar este tipo de hechos a sí como a realizarse estudios clínicos y médicos, que pudieran arrojar cifras más precisas de la incidencia de estos delitos.
- Se elaboró un material que describe como es llevado a cabo este tipo de delitos de carácter sexual, por individuos en su mayoría cercanos a las víctimas, dando a conocer la obtención de los medios y el empleo de estos para perpetrar dichos delitos, esperando que sirva como un material de apoyo para la prevención del delito de abuso sexual y violación por medio de la información acerca del tema.

8. REFERENCIAS

1. Anderson SC, Cockayne S. *Química Clínica*. México, D.F: McGraw-Hill; 1995. pp. 444-460.
2. Brody TM, Larner J. *Human Pharmacology, Molecular to Clinical*. 3th ed. E.U.A: Mosby; 1998. pp. 455-456.
3. Cabrera J, Cabrera R. *Aspectos Tóxicos de las Benzodiazepinas y su Tratamiento*: Phronesis Vol. 11 No. 3; 1990. 53-101.
4. Carrasco GJ. *Responsabilidad Médica y Psiquiátrica*. Madrid: Colex; 1990. pp. 78-82.
5. Correa R. *Crea la publicidad arquetipos sexuales*. Gaceta UNAM. Octubre 2003; (3665) pp. 3
6. Craig CR. *Modern Pharmacology*. E.U.A.: Library Congress Catalog Card; 1982. pp. 232-239.
7. Córdoba. *Toxicología*. Colombia: Manual Moderno. 1999. pp. 2-23,48-60.
8. Clark WG, Brater DC, Jonson AR. *Farmacología Clínica*. 12^a ed. México: Médica Panamericana; 1989. pp. 24-40.
9. Dr. Serrano R. *Uso de Medicamentos en la Clínica*. México D.F.: Interamericana MacGraw-Hill; 1999. pp. 18-21.
10. Fernández A. *Los Delitos Sexuales, Relaciones con la educación de Género*. Gaceta UNAM. Septiembre 2003; (3657).pp.11-12.
11. Folch A, Zarza RE. *Farmacología: Bases Químicas y Patológicas*. 2^a ed. México: interamericana S.A. de CV.; 1980. pp. 20-23.
12. Gangolli S. *The Dictionary of Substances and Their Effects*: vol III. 2nd ed. Holland: The Royal Society of Chemistry; 1999 pp. 141-142.
13. Gauntlett BP, Myers JL, *Enfermería Principios y Práctica* tomo IV. Madrid: Panamericana; 1993.pp. 1489-1490.
14. Goleen GH, Gotwald WH. *Sexualidad: La Experiencia Humana*. México: Manual Moderno; 1983. pp. 467-488.
15. Goodman GA. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. E.U.A.: McGraw-Hill; 1995.pp. 344-357.

16. Heinz W, Mohr K. *Atlas de Farmacología*. Masson-Salvat: España; 1992. pp. 142-153.
17. Katzung BG. *Farmacología Básica y Clínica*. 7ª ed. México D.F: Manual Moderno; 1996. pp. 175-182, 378-390.
18. Ley General de Salud. México, D.F: Sista; 2005. pp. 34-39.
19. Leyes y Códigos de México. Código Civil Para el Distrito Federal. 59ª ed. México: Porrúa; 1991. pp. 183-189.
20. Madrid a. *Tecnología del vino y bebidas derivadas*. España: Mundi prensa libros S.A. 1991. pp. 138-139.
21. Martínez S. y Saldivar LS; *Medicina Legal*. 16ª ED. México DF: Editores S.A. de CV. ; 1991. pp. 224-247.
22. *Manual de Toxicología Clínica, Prevención Diagnostico y Tratamiento*. 6ª ED. México DF: Manual Moderno; 1999. pp. 148-154.
23. Pesce JA, Kaplan LA. *Química Clínica, Métodos*. Argentina: medica panamericana; 1991. pp. 638-653.
24. Quiroz C. *Medicina Forense*. 7ª ED. México DF: Porrúa S.A.; 1973. pp. 23.
25. Ribe JM, Marti TJ, Pons BR. *Conceptos Básicos en las Drogodependencias*. Barcelona: Salvat editores S.A; 1990. pp. 145-151.
26. Riley A, Peet M. *Sexual Pharmacology*. E.U.A: Clarendon Press: 193. 136-138.
27. Romero JL. *Implicaciones Medico-Legales de las Intoxicaciones por Psicofármacos*. Barcelona: Phronesis; 1990. pp. 357-362.
28. Salve ML. Amich S, Prieto S. *Laboratorio Clínico Bioquímico*. España: Interamericana-MacGraw-Hill; 1994. pp. 638-653.
29. *Toxicología de Urgencia: Psicofármacos*.
<http://www.biol.unlp.edu.ar/toxicología/seminarios/parte.2/psicofármacos.html>.
30. Vargas AE. *Medicina Legal*. México DF. Trillas; 1996. pp. 124-134.
31. Velásquez. *Farmacología*. 16ª ED. España: MacGraw-Hill; 1993. pp. 317-330.
32. Witcoff HA, Reuben BG. *Productos Químicos Orgánicos Industriales, Tecnología, Formulaciones y usos*, Vol. LI. 7ª ED. México DF: Limusa Noriega editores; 2002. pp. 252-255.

