



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

Ingesta de etanol y benzodiazepinas en la comisión de
delitos sexuales

TESINA

QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE

QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO

PRESENTA

FRANCISCO JAVIER SÁNCHEZ ORTIZ

ASESOR: M. en C. Valentín Islas Pérez



México D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Contenido

	Página.
i. Abreviaturas	6
I. Resumen	8
II. Introducción	10
III. Objetivos	12
IV. Marco teórico	13
Capítulo 1. Generalidades del etanol.....	13
a) Características.....	13
b) Epidemiología del consumo de alcohol.....	15
Capítulo 2. Farmacología del etanol.....	19
a) Farmacología.....	19
b) Mecanismo de acción del etanol.....	26
Capítulo 3. Efectos fisiológicos y psicológicos del etanol.....	34
a) Efectos fisiológicos.....	34
b) Efectos psicológicos.....	39
Capítulo 4. Determinación de etanol en fluidos biológicos.....	40
a) Determinación de etanol en sangre.....	40
b) Determinación de etanol en orina.....	41
c) Determinación de etanol en saliva.....	42
d) Determinación de etanol en aliento.....	42
Capítulo 5. Generalidades de las benzodiazepinas.....	44
a) Características de las benzodiazepinas.....	44

b) Epidemiología de las benzodiazepinas.....	45
Capítulo 6. Farmacología de las benzodiazepinas.....	46
a) Mecanismo de acción.....	47
b) Farmacocinética.....	50
Capítulo 7. Efectos fisiológicos de benzodiazepinas.....	53
a) Efectos fisiológicos.....	53
b) Efectos psicológicos.....	54
c) Aplicaciones terapéuticas.....	55
Capítulo 8. Determinación de benzodiazepinas y sus principales metabolitos en fluidos biológicos.....	59
a) Preparación de muestra.....	59
b) Determinación en sangre.....	60
c) Determinación en orina.....	61
d) Determinación en otros fluidos.....	61
V. Resultados.....	62
Ingesta de etanol, benzodiazepinas en la comisión de delitos.....	65
a) Etanol y delitos.....	67
b) Benzodiazepinas y delitos.....	72
VI. Discusión de resultados.....	73
VII. Conclusiones.....	77
VII. Referencias.....	78

El jurado asignado:

Q.F.B. Víctor Hugo Becerra López

Q.F.B. Alicia Cabrera Aguilar

M. en C. Valentín Islas Pérez

Q.F.B. Pablo Juárez de los Santos

Q.F.B. Carina Gutiérrez Iglesias

El agradecimiento es total a mi familia, son cómplices y testigos en este andar de felicidad.

Agradezco al M. en C. Valentín por su ayuda y amistad, a los miembros del jurado que a través de sus comentarios y sugerencias permitieron el enriquecimiento de este trabajo, y por supuesto a nuestra máxima casa de estudios, la Universidad Nacional Autónoma de México.

i. Abreviaturas

Acetil-CoA	Acetil coenzima A
ADH	Alcohol deshidrogenasa
AldDH	Aldehído deshidrogenasa
AMPA	Receptor para el ácido glutámico y aspártico
ATP	Trifosfato de Adenosina
ATV	Área Ventral Tegmental
°C	Grados Centígrados
Ca⁺	Ion Calcio
Cl⁻	Ion cloro
CAS	Concentración de alcohol en sangre
COMVA	Centro de apoyo a mujeres violadas
COVAC	Colegio de lucha contra la violencia hacia las mujeres
CYP-450	Citocromo P450
DA	Dopamina
ENA	Encuesta Nacional sobre adicciones
ESI	Ionización en electrospray
g/cm³	Relación gramo/centímetro cúbico
g/mol	Relación gramos/mol
GABA-A	Ácido Gamma Amino Butírico
GC/MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrofotometría de masas
H⁺	Protón
HPLC-EM	Cromatografía líquida de alta resolución-espectrofotometría de masas
IPA	Ionización a presión atmosférica

K	Kelvin
Kg/m³	Relación kilogramo/metro cúbico
mL	Mililitros
mPa·s	Milipascal por segundo
NAC	Núcleo de Accumbens
NADH	Nicotin Adenin Dinucleótido
O₂	Oxígeno molecular
Receptores P2X	Receptores de nucleótidos
RT	Tiempo de retención (siglas en ingles)
SISVEA	Sistema de vigilancia epidemiológica ambiental
T	Temperatura
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
2H	Hidrogeno molecular

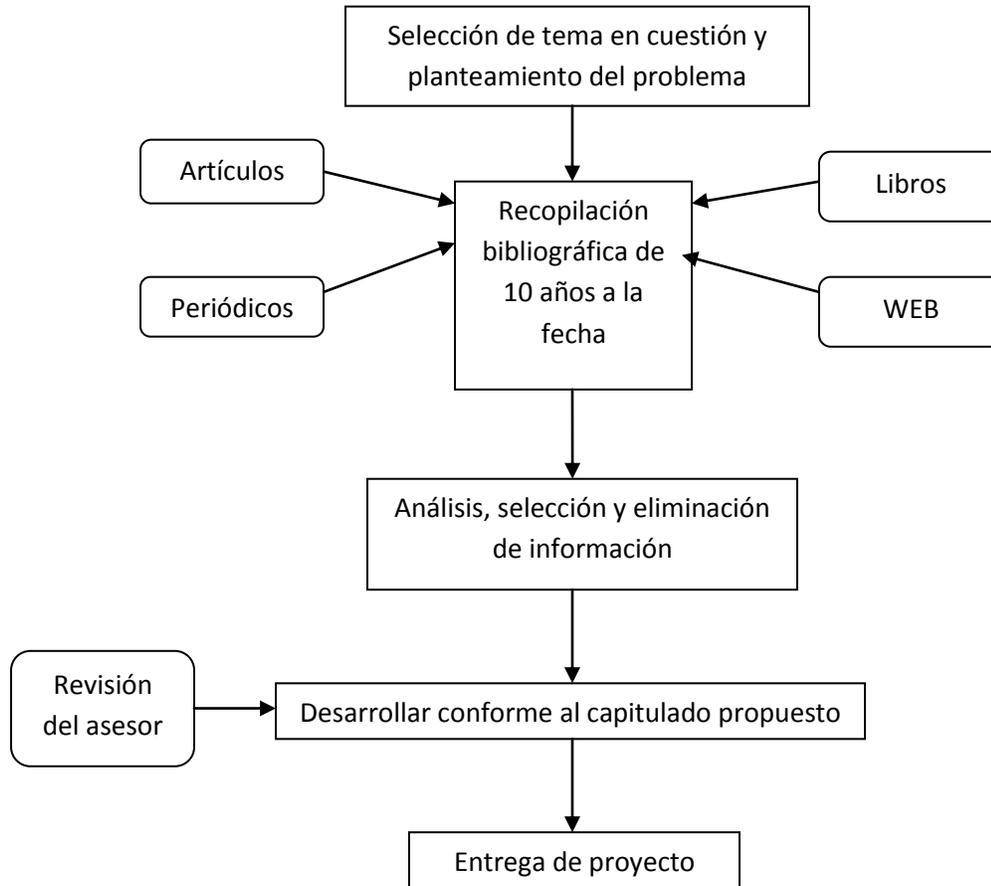
I. Resumen

Una de las problemáticas actuales en la sociedad es el incremento de la inseguridad, la cual junto con el consumo de drogas de abuso como: cocaína, cannabis, anfetaminas, metanfetaminas, benzodicepinas, barbitúricos, opiáceos entre otras, ha favorecido una serie de delitos entre los cuales están los de tipo sexual. Muchos de estos delitos se cometen bajo el influjo de dichas drogas que afectan el Sistema Nervioso Central (SNC), por ello es importante conocer el mecanismo de acción de estas sustancias y su interacción con el etanol cuando se consumen juntos, pues se sabe que existe una relación entre los efectos de drogas depresoras de SNC y el etanol, factor importante en la comisión de delitos sexuales. Los aspectos esenciales que se deben conocer en la relación drogas y delincuencia son dos. Por una parte, las características farmacológicas de la sustancia tóxica consumida, como son la dosis y la vía de administración, siendo así, ¿Existe correlación entre consumo de drogas depresoras como etanol y benzodicepinas como factores desencadenantes o causales en la comisión de delitos sexuales? y por otra parte el sujeto que consume y comete el delito, su personalidad, su nivel socioeconómico, etc. Sin lugar a dudas en relación a las características de la sustancia tóxica consumida hay que destacar el efecto farmacológico que posea dicha sustancia, en referencia al efecto directo biológico que ocasiona sobre la estructura del sistema nervioso y que causa una disfunción a nivel cognitivo, cuyo estudio genera un mejor conocimiento de esta problemática que ayudará a prevenir y atender estos delitos.

Objetivo: estudiar la relación entre la ingesta de etanol y su interacción con benzodicepinas en la comisión de delitos sexuales.

Material y método: para este proyecto el procedimiento propuesto fue meramente bibliográfico, retrospectivo, descriptivo y documental en un periodo de 10 años con el propósito de entender mejor la influencia del etanol con la administración de benzodicepinas en las víctimas de delitos de carácter sexual.

Se realizará en etapas, descritas a continuación:



Resultados: se denotó la asociación entre el consumo de sustancias psicoactivas y conductas delictivas y esta asociación íntimamente relacionada con los efectos farmacológicos directos que ocasiona el consumo de etanol, refiriendo como antecedente el consumo de sustancias psicoactivas en la comisión de un delitos de carácter sexual.

Tan solo en el Distrito Federal con una población censada por el INEGI en el 2010 de 8 millones 851 mil habitantes la PGJ del DF reportó 736 denuncias por atentados al pudor en el mismo año y 1022 defunciones por agresiones.

Conclusiones: el consumo de etanol es la puerta de entrada de muchos actos delictivos, el incremento de denuncias por ataques sexuales se incrementa conforme se eleva el consumo de alcohol, por el contrario con el consumo de otros agentes depresores del SNC como lo son las benzodicepinas las estadísticas de violaciones o agresiones sexuales no se ven impactadas.

II. Introducción

La violencia sexual se registra en todos los países. Aunque en la mayoría de ellos el tema ha sido poco investigado, los datos disponibles indican que, en algunos países, casi una de cada cuatro mujeres puede ser víctima por parte de su pareja y hasta la tercera parte de las adolescentes informa que su primera experiencia sexual fue forzada.¹

Esto tiene efectos muy profundos en la salud física y mental de quien la padece, además de las lesiones físicas, se asocia con un mayor riesgo de experimentar diversos problemas de salud sexual y reproductiva, cuyas consecuencias pueden ser inmediatas o de largo plazo.²

Las secuelas sobre la salud mental pueden ser tan graves como los efectos físicos, y también muy prolongadas. Las muertes consecutivas a estos actos de violencia pueden deberse al suicidio, la infección por el VIH o el asesinato (que ocurre como parte de la agresión, o con posterioridad a ella, como los asesinatos por cuestiones de “honor”), también puede afectar profundamente al bienestar social de las víctimas, ya que pueden ser estigmatizadas, aisladas por su familia y otras personas por esa causa.²

El coito forzado puede gratificar sexualmente al agresor, aunque muchas veces el objetivo subyacente es una expresión de poder y dominio sobre la persona agredida. A menudo, los hombres que obligan a su cónyuge a tener relaciones sexuales con ellos creen que este acto es legítimo porque se trata de su esposa.²

Aunque la violencia sexual puede ejercerse hacia los hombres y mujeres, se centrará la atención en las diversas formas de agresión contra la mujer, así como la que ejercen contra las niñas las personas que no sean quienes están a cargo de su cuidado.¹

Los delitos sexuales son: agresión sexual, agresión a niños, incesto y violación, aunque son cometidos contra cualquier persona, ya sean niños, jóvenes, hombres o mujeres, ellas son las víctimas más frecuentes.³

Las alarmantes cifras y la permanente preocupación y denuncia del fenómeno por parte de organizaciones de mujeres han llevado a que se legisle al respecto y que se adopten medidas concretas, surgiendo la colaboración entre organismos de gobierno y no gubernamentales para enfrentar sus consecuencias y para prevenirlo.¹

La conducta social de los individuos resulta alterada por la ingesta de etanol. El etanol es un gran motivador para cometer delitos de carácter sexual, robos y crímenes. El 75% de los delitos dolosos o culposos se cometen bajo el influjo del etanol.⁴ (ver anexo 1)

El etanol aparece con relativa frecuencia en los delitos de atentados al pudor, existiendo un consumo previo en el agresor entre un 45-77% de los casos. En un estudio de 150 delitos de tipo sexual, se encontró etanol en el 48% de los agresores y en el 12% de las víctimas.

Las benzodiazepinas se caracterizan por ejercer un cuádruple efecto farmacológico: ansiolíticos, sedantes o hipnóticos, anticonvulsivos y miorelajantes. Estos cuatro componentes del efecto aparecen en cada benzodiazepinas en una proporción distinta, lo que determina su perfil de acción, la ingesta simultánea de etanol produce un efecto sinérgico con los efectos depresores de las benzodiazepinas.

III. Objetivos

General.

- Estudiar la relación entre la ingesta de etanol y su interacción con benzodiazepinas en la comisión de delitos sexuales.

Particulares.

- 1° Definir y clasificar los delitos de tipo sexual.
- 2° Investigar los parámetros que influyen en la comisión de delitos sexuales.
- 3° Relacionar el consumo de drogas depresoras del SNC y la comisión de delitos sexuales.
- 4° Documentar la farmacología del etanol en el organismo.
- 5° Estudiar la farmacología de las benzodiazepinas.
- 6° Conocer la interacción entre etanol y drogas depresoras del SNC.
- 7° Describir los métodos para la determinación de etanol y benzodiazepinas en fluidos biológicos.

IV. Marco teórico

Capítulo 1: Generalidades del etanol.

a) Características

El alcohol es considerado una droga porque cambia la forma en que las personas perciben el mundo, sienten, y se comportan. La palabra Alcohol proviene del árabe "**al Kuhul**" (polvo de antimonio que utilizaban las mujeres para oscurecer los párpados). Se cree que es la droga más antigua y más usada del mundo.^{4,5}

Tabla 1. Propiedades físico-químicas del etanol⁶

Nombre (IUPAC) sistemático	
Etanol	
General	
Fórmula semidesarrollada	CH ₃ -CH ₂ -OH
Fórmula estructural	Ver imagen (figura 1)
Fórmula molecular	C ₂ H ₆ O
Propiedades físicas	
Estado de agregación	Líquido
Apariencia	Incoloro
Densidad	789 kg/m ³ ; 0,789 g/cm ³
Masa molar	46.07 g/mol
Punto de fusión	158.9 K (-114.3 °C)
Punto de ebullición	351.6 K (78 °C)
Temperatura crítica	514 K (°C)
Viscosidad	1.074 mPa·s a 20 °C.
Propiedades químicas	
Acidez (pK _a)	15.9
Solubilidad en agua	Miscible

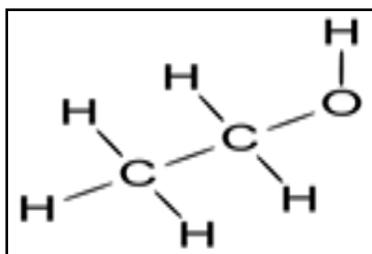


Figura 1. Estructura química del etanol

El alcohol etílico o etanol, de fórmula C_2H_5OH , es un líquido transparente e incoloro, flamable con un punto de ebullición de $78\text{ }^\circ\text{C}$, formado por fermentación de azúcares y también a partir de etileno o de acetileno en pequeñas cantidades ó de la pulpa de madera. Este es el alcohol que se encuentra en bebidas como la cerveza, el vino y el brandy, tiene un bajo punto de congelación de $-40\text{ }^\circ\text{C}$.⁷ Es una molécula relativamente pequeña y sin carga, completamente soluble en agua, pero solo parcialmente soluble en grasas.^{6,8}

La variedad de bebidas alcohólicas es muy amplia, estas se dividen en bebidas fermentadas (cerveza, vino, sidra) y bebidas destiladas (tequila, Vodka, ron, whisky, Ginebra, coñac). Su consumo y producción data desde antigüedad, registrando su aparición desde 4000 años a de C. atribuyéndole diversos orígenes, por lo que podemos caracterizarla como una sustancia muy usada desde mucho tiempo atrás.^{9,10}

Tabla 2. Tipos de Bebidas Alcohólicas⁹

Bebida	Contenido de etanol en g /100mL
Cerveza	4.4
Jerez	17.0
Licores	25 – 38
Sidra	3.6
Vino	9.6
Whisky	34
Coñac	34 – 36

Vodka	32 – 36
Ron	32 – 34
Tequila	33 – 38
Ginebra	36 - 45

Los grados Gay-Lussac es la medida de alcohol contenida en volumen, es decir, la concentración de alcohol contenida en una bebida, estos sirven para indicar el contenido de alcohol en una sustancia expresado en volumen; por ejemplo, en un vino tinto que por lo general marca de 11% a 16% de alcohol, el porcentaje indica cuanto del vino es alcohol. Al multiplicarlo por el contenido de la botella se obtiene la cantidad de mililitros de alcohol etílico contenidos en total, por ejemplo, una botella de 750 mL con 14°GL, contiene $750 * 14 / 100 = 105$ mL de alcohol etílico en la botella.

La fórmula matemática para calcular el volumen de alcohol en una bebida es:

$$\text{Volumen Total} \times \text{Grados Gay-Lussac} / 100$$

El etanol es una sustancia ampliamente consumida, usada en muchos países y causante del alcoholismo. Esta sustancia en dosis bajas actúa como un ansiolítico, y es por esto que es utilizada por un gran número de personas para controlar la ansiedad y la tensión; esto debido a que primero deprime los centros inhibitorios y deja seguir actuando a los centros excitatorios, en dosis altas produce problemas no sólo al individuo sino también a la sociedad porque se asocia con accidentes y hechos de violencia.^{5, 6 y 8}

b) Epidemiología del consumo de alcohol

En los últimos años se ha observado un aumento continuo del uso de bebidas alcohólicas y un descenso de la edad de inicio de consumo. Los reportes emitidos por la Organización Mundial de Salud indican que a nivel mundial se tiene un total de 70 millones de personas que sufren dependencia al alcohol.¹¹

En México los índices señalan que hay un 8% de la población entre 15 a 65 años con abuso que han consumido alcohol lo que corresponde a 2, 880,000 individuos con dependencia al alcohol.^{9, 11}

La ENA, llevada a cabo de manera periódica, tiene la finalidad de medir la evolución del consumo de sustancias y otras problemáticas de salud mental. La última encuesta realizada en 2008, muestra que el abuso/dependencia al alcohol incrementó del 4.1% en el 2002 a 5.5% para el 2008. Por sexo, ambos tuvieron incrementos importantes (8.3% a 9.7% en hombres y de 0.4% a 1.7% en mujeres).¹²

Por su parte a nivel nacional, la ENA (Encuesta Nacional de Adicción 2008) muestra que el problema más importante en adicciones en México radica en el abuso del consumo de bebidas alcohólicas, con las graves consecuencias familiares, sociales y comunitarias, arraigados en muchas poblaciones, tanto rurales como urbanas, y que está cobrando víctimas en los jóvenes que se inician en su consumo a edades cada vez más tempranas.¹¹

En nuestra sociedad el consumo de bebidas alcohólicas es aceptado para celebrar o compartir, por que proporciona una agradable sensación de relajamiento que, sin embargo para algunas personas es solo una manera de pasar un buen rato, pero para otras se convierte en algo peligroso porque las hace sentir diferente e importantes y porque les ayuda a superar algunas deficiencias, de modo que poco a poco busca esa sensación así misma, independientemente de estar celebrando algo o acompañados por alguien, y así es que se empieza a formar la dependencia que se conoce como *alcoholismo*.^{13, 14}

Por lo anterior, existen una serie de problemas relacionados con el consumo excesivo de alcohol, lo que constituye graves amenazas para el bienestar y la vida de las personas, abarcando diferentes áreas del individuo y su entorno.^{11, 15}

Lo que constituye un problema de Salud pública ya que podemos enumerar problemas a nivel legal, personal, económico, accidentes automovilísticos mortales, lesiones, urgencias traumáticas; enfermedades físicas severas y frecuentemente mortales, lesiones por riñas, depresión, suicidio, ansiedad, alteraciones de sueño, conducta delictiva, violencia y maltrato.¹⁵

El etanol tiene la particularidad de producir adicción o dependencia por lo que a continuación se definen dos términos que tienen particular importancia para comprender mejor como es que el alcohol produce efectos sobre las personas.^{16, 17}

1. **La tolerancia** está muy relacionada con la dependencia de la sustancia adictiva, en el caso del alcoholismo se refiere al proceso a partir de cual el alcohol produce un menor efecto a través de consumos repetitivos lo que lleva a la persona a recurrir a la bebida con más frecuencia y en cantidades cada vez mayores.
2. **Dependencia** que puede ser psicológica o física. La primera es el estado emocional de búsqueda de la sustancia. La segunda se presenta cuando el alcohol se distribuye en el organismo y llega al cerebro. Por lo que el cuerpo experimenta los síntomas de abstinencia que es cuando la cantidad de alcohol consumida es reducida drásticamente o completamente interrumpida.

No todas las personas que dependen psicológicamente del alcohol tienen adicción física.^{16, 1}

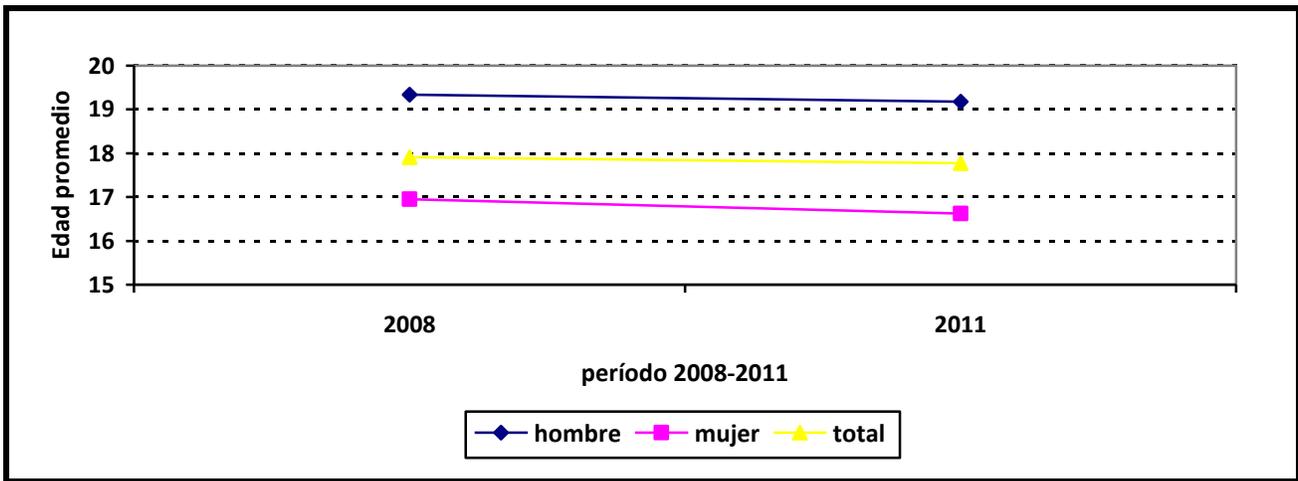


Figura 2. Tendencia de la edad de inicio de consumo de alcohol en población de 12 a 65 años.¹²

En esta figura podemos observar la tendencia en la iniciación de la ingesta de etanol con respecto a la edad y género en la población de estudio de la ENA 2011.¹²

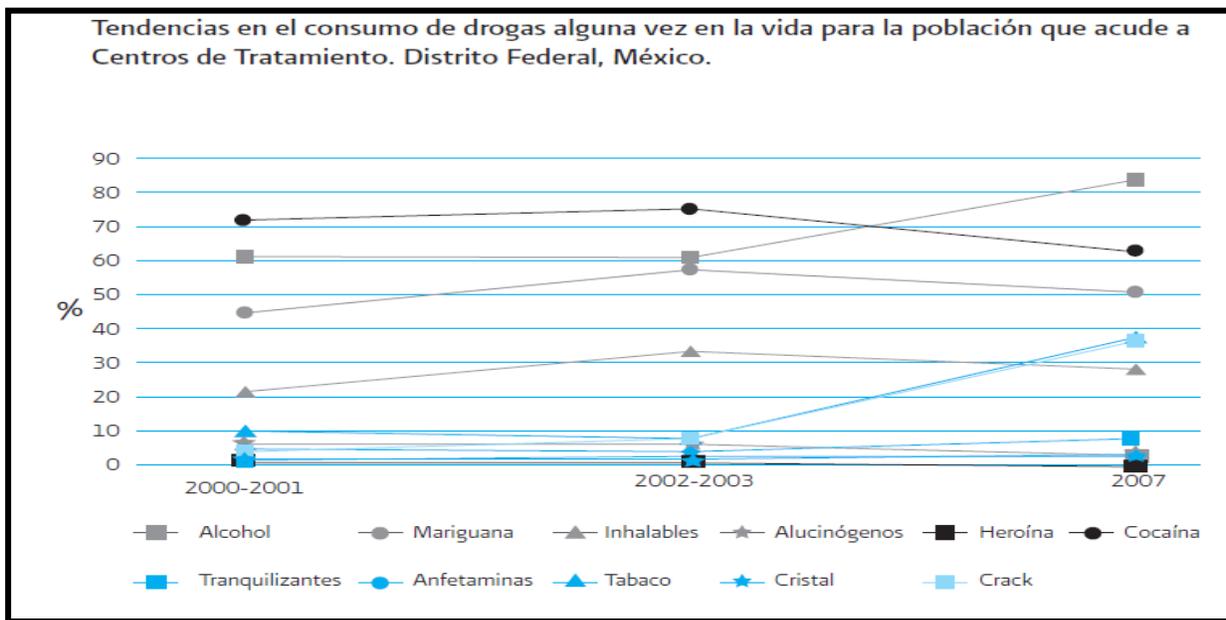


Figura 3. Nos muestra el consumo de drogas (2000 – 2007) de por lo menos una vez, donde podemos observar que el alcohol ha ido en aumento.⁹

Ambas figuras muestran un panorama de la ingesta de alcohol, donde podemos observar que el consumo es elevado tanto para los adictos (figura 2) como los consumidores de solo una vez. Del 2000 al 2003 era la segunda sustancia de mayor consumo pero del 2003 al 2007 se ve un incremento marcado quedando como la droga de mayor consumo.^{9, 11, 12}

Las delegaciones políticas más afectadas por el abuso de bebidas alcohólicas son Cuajimalpa (33.7%), Benito Juárez (30.6%), Magdalena Contreras (30.2%), Azcapotzalco (27.9%), Cuauhtémoc (27.4%) y

Tlalpan (27.3%). Los resultados globales para el Distrito Federal, indican que 52.2% de los/as estudiantes consumen 5 copas o más por ocasión de consumo, al menos una vez al mes, porcentaje mayor al reportado en la encuesta realizada en 2003 que fue de 23.8%. Un indicador importante del consumo en esta población es que el consumo de tabaco y alcohol es casi idéntico entre hombres y mujeres.¹¹

Respecto a las drogas de inicio, los datos del 2007, registraron que el alcohol (57.7% hombres y 56% mujeres) y el tabaco (18% hombres y 16.9% mujeres) fueron las principales drogas de inicio en ambos sexos.¹¹

La Secretaria de Salud informa que el etanol, el tabaco y otras drogas (cocaína, anfetaminas, marihuana, alucinógenos y opioides) en algunas ciudades del país como Tijuana, Cuernavaca, Guadalajara, Monterrey y Ciudad de México, por cada 10 hombres que beben, ocho mujeres lo hacen.¹¹

En el Distrito Federal el número de defunciones debido al consumo de alcohol es de 942 habitantes, cifra que corresponde al 6.5% del total de muertes registradas en el país.⁹

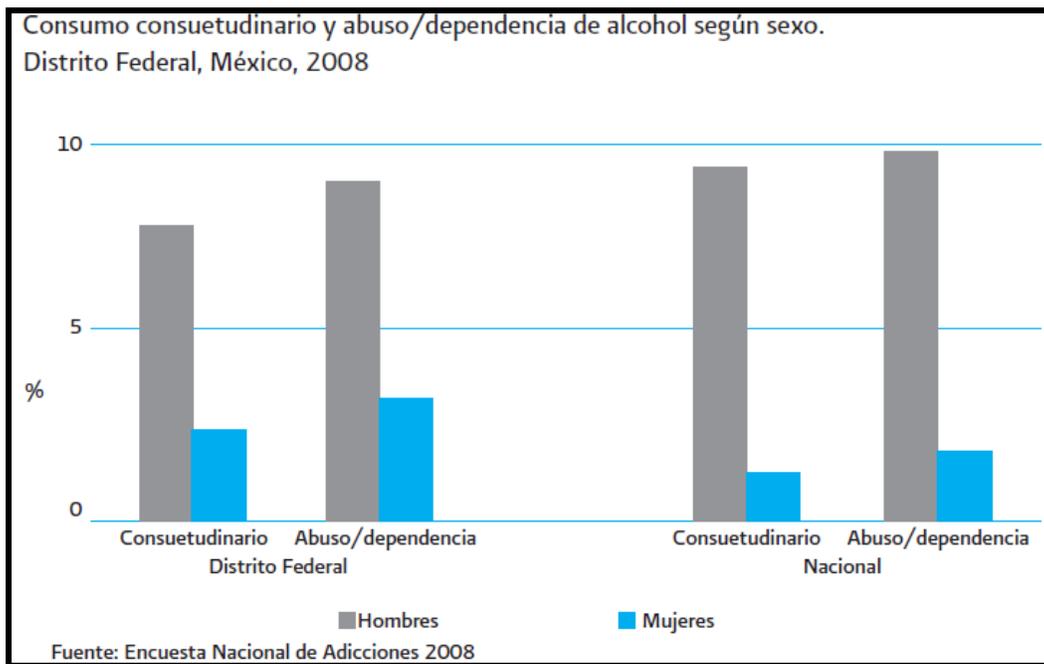


Figura 4. Nos muestra el consumo consuetudinario y abuso/dependencia de alcohol según sexo en el Distrito Federal, México, 2008.¹¹

En esta figura podemos observar la proporción de personas que consumen etanol de manera frecuente y por abuso/dependencia tanto a nivel nacional como en el Distrito Federal, en una comparación de género donde se aprecia un consumo frecuente en los hombres a nivel nacional como para el Distrito Federal mucho mayor que en las mujeres, así mismo el consumo en el Distrito Federal en el género femenino dobla el porcentaje respecto al nivel nacional tanto en consumo frecuente como abuso / dependencia.^{11, 12}

En el Servicio Médico Forense, se obtiene información sobre la presencia de sustancias en los casos de aquellas personas que murieron de manera violenta o súbita. En el año 2009 participaron 20 entidades federativas en el reporte al SISVEA1. Se contó con información de un total de 18,724 defunciones, de las cuales 4,562 (24.4%) ocurrieron bajo la influencia de algún tipo de sustancia, presentándose los mayores porcentajes en los estados de Chihuahua (32.4%), Jalisco (21.7%) y el Distrito Federal (10.5%).

Del total de defunciones relacionadas con algún tipo de sustancia, el 92.1% fueron de hombres, el grupo de edad en el que hubo mayor número de muertes asociadas a sustancias fue el de mayores de 40 años (30.4%). Las causas más comunes de defunción bajo la influencia de alguna droga fueron ocasionadas por arma de fuego (33.3%), accidentes de tránsito (17.2%) y asfixia (10.2%), asimismo los lugares donde las defunciones ocurrieron con mayor frecuencia fueron en la calle (50.4%) y el hogar (22.4%).¹²

Capítulo 2: Farmacología del etanol.

Existe una relación entre la dosis del etanol y la respuesta obtenida, de manera que por debajo de determinadas concentraciones, no se producen efectos visibles. Es probable que el consumo continuado del etanol altere la relación dosis-respuesta y que el consumo prolongado de grandes cantidades ejerza una acción tóxica con repercusiones tanto funcionales como orgánicas.^{15, 18}

a) Farmacocinética.

Absorción y Distribución.

El etanol es una sustancia de bajo peso molecular, por lo tanto, es una sustancia que pasa fácilmente por las membranas de manera que cuando se ingiere etanol este empieza a ser absorbido a nivel de la boca, esófago y estómago (en un 20%), pero el principal sitio de absorción es el intestino (en un 80%) porque es aquí donde se encuentra la mayor superficie de contacto. Aunque una pequeña cantidad de etanol se absorbe a la corriente sanguínea a través de la membrana mucosa, la mayoría del etanol entra en la sangre a través de las paredes del intestino delgado.^{15, 18}

El etanol se absorbe siguiendo una cinética de primer orden, más etanol entra al organismo mientras más se tome.¹⁵

La concentración de etanol en un tejido depende del contenido relativo de agua de ese mismo tejido. La velocidad de equilibrio del etanol con un tejido depende de la permeabilidad (contenido de agua), velocidad del flujo sanguíneo y de la masa del tejido. El etanol es prácticamente insoluble en grasas y aceites, aunque, como el agua, puede atravesar rápidamente las membranas biológicas. El etanol se distribuye desde la sangre a todos los tejidos y fluidos, en proporción a su contenido relativo de agua y alcanza con rapidez el equilibrio con respecto a la concentración de etanol en el plasma. No existen proteínas plasmáticas transportadoras de etanol.^{18, 19}

La misma dosis de etanol por unidad de peso corporal puede producir concentraciones sanguíneas de etanol muy diferentes en individuos diferentes, debido a las grandes variaciones en las proporciones de grasa y agua de sus cuerpos, y el bajo coeficiente de partición de lípidos: agua en el etanol.^{18, 19}

Por ejemplo, 29.5 mL de whisky de 40%, que contiene 11.8 mL de etanol, se diluye en un ser humano de 75 kg para producir una concentración alcohólica en la sangre de alrededor de 0.02%. En un bebedor que es más pequeño, con la mitad del peso en agua en su cuerpo que la persona del ejemplo anterior, aquellos mismos 11.8 mL de etanol probablemente produzcan una concentración de alcohol de acerca de 0.04%.¹⁸

La OMS no recomienda más de 0.7 gramos de etanol por kilogramo de peso. Contenido de etanol de una cerveza: 10 gramos, un vaso de vino 10 gramos, un whisky 25 gramos de etanol.^{9, 20}

Los factores que afectan la absorción del etanol son:¹⁴

1. Concentración de etanol.
2. Flujo sanguíneo al sitio de absorción.
3. Género.
4. Velocidad de la ingesta.
5. Tipo de bebida alcohólica.
6. Alimentos.

Las diferencias de sexo, edad y peso tendrán influencia en su perfil de concentración en función del tiempo. El etanol no se fija a ningún tejido ni se une a las proteínas del plasma y pasa fácilmente la barrera hematoencefálica y la placentaria. El etanol atraviesa membranas biológicas mediante difusión pasiva.^{15, 18 y 19}

Uno de los factores que influye sobre el proceso de la absorción, es la presencia de comida y el tipo de comida dentro de las vías gastrointestinales cuando se consume etanol. La velocidad a la cual se absorbe el etanol depende de lo rápido que el estómago vacía su contenido al intestino. Cuanto más alto sea el contenido de grasas, más tarda el estómago en vaciarse y más largo es el proceso de absorción. Un estudio encontró que los sujetos que bebían etanol después de una comida que incluía la grasa, la proteína y los hidratos de carbono absorbían el etanol alrededor de tres veces más lentamente que cuando consumían etanol con el estómago vacío.²²

Otro factor que contribuye es el género ya que las mujeres absorben y metabolizan el etanol de una manera diferente de los hombres. Tienen concentraciones de etanol en la sangre más altas después de consumir la misma cantidad de etanol que los hombres y son más susceptibles a las enfermedades del hígado y daños a los músculos del corazón y del cerebro relacionados con el alcohol. La diferencia entre las concentraciones de alcohol en la sangre de las mujeres y de los hombres ha sido atribuida a la menor cantidad de agua del cuerpo femenino, y es comparable a verter la misma cantidad de alcohol en un cubo de agua más pequeño.^{7, 22}

La concentración de dicho compuesto en sangre y en otros tejidos está regulada constantemente por mecanismos de absorción y eliminación. Siempre que la velocidad de absorción sea igual a la de la eliminación, la concentración plasmática se mantendrá estática y cuando la velocidad de eliminación exceda a la de absorción, la concentración plasmática disminuirá.^{15, 24}

Metabolismo.

El metabolismo es el proceso corporal que convierte las sustancias ingeridas en otros compuestos. El metabolismo tiene que ver con un número de procesos, uno de los cuales es conocido como la oxidación. A través de la oxidación en el hígado, el alcohol se desintoxica y se elimina de la sangre, evitando así que el alcohol acumule y destruya las células y los órganos. Una cantidad muy pequeña de alcohol evita el metabolismo y se elimina, sin cambios, en el aliento, en el sudor y en la orina.^{7, 18, 22}

La velocidad del metabolismo del etanol depende parcialmente de la cantidad de enzimas metabolizantes en el hígado que varía entre las personas y en general, después de la ingestión de una bebida normal la cantidad de etanol de la sangre del bebedor alcanza su punto máximo entre 30 y 45 minutos. Una bebida normal se define como 354 mL de cerveza, 177 mL de vino o 44,5 mL de licor destilado los cuales contienen la misma cantidad de etanol (10 g.) El alcohol se metaboliza más lentamente de lo que se absorbe. Ya que el metabolismo del alcohol es lento, la ingestión se tiene que controlar para evitar que se acumule en el cuerpo.^{7, 18 y 22}

El etanol tiene un efecto tóxico directo sobre la célula. Sólo el 2% del etanol absorbido es eliminado por los pulmones y riñones. El resto tiene que ser obligatoriamente metabolizado en el hígado, el cual contiene las enzimas involucradas en su oxidación.¹⁸ Entre 95% y 98% del etanol ingerido es metabolizado; el paso limitante parece ser la re oxidación del NADH (nicotin adenin dinucleotido) a NAD⁺, el cual actúa como coenzima para la conversión de etanol a acetaldehído y de éste a acetato mediante las enzimas alcohol y aldehído deshidrogenasas. Las últimas presentan polimorfismo, y se registra gran variabilidad racial y étnica en su actividad enzimática.⁷

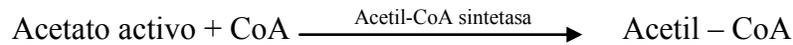
Se convierte en acetaldehído por acción de 3 enzimas.^{18, 19 y 23}

1. Alcohol deshidrogenasa: En “no alcohólicos” el 90-95% se realiza a través de esta enzima. Las mujeres tienen un valor más bajo de esta enzima, contribuyendo a una mayor alcoholemia.
2. Sistema oxidativo microsomal: Sistema dependiente del CYP-450, contribuye con el 5-10% a la oxidación del etanol en bebedores moderados, pero aumenta hasta 25% en bebedores crónicos. Están presentes, en máxima medida, en el hígado.
3. Sistema catalasa-peroxidasa dependiente de peróxido de hidrógeno: su contribución es mínima.

Por consiguiente el Acetaldehído se convierte en acetato activo, mediante la enzima aldehído deshidrogenasa (AldDH). El NAD actúa de nuevo como aceptor de átomos de hidrogeno.

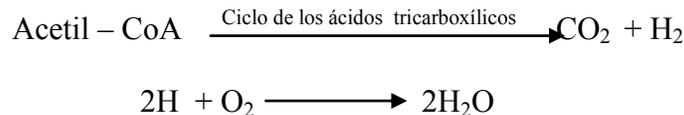


El acetato activo, en presencia de la enzima acetil- CoA sintetasa, aporta el grupo acilo necesario para la esterificación de la coenzima A, de manera que se obtiene acetil coenzima A (acetil- CoA).



Mediante las reacciones anteriores, el alcohol pasa a formar parte de la molécula de acetil- CoA. El organismo también lo sintetiza en condiciones normales, mediante la oxidación de los hidratos de carbono, los ácidos grasos y los aminoácidos; se trata de un compuesto básico para el organismo que intervienen en muchas reacciones de acetilación y condensación. La acetil- CoA es el compuesto encargado de introducir el acetato en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. Este ciclo es la vía final común de la oxidación de todas las moléculas energéticas en las células aerobias. El ciclo tiene lugar en la mitocondria de la célula y esta catalizado por un sistema enzimático que acepta el grupo acilo de la acetil - CoA como fuente de energía y lo transforma en dióxido de carbono e hidrogeno^{7, 22 y 25}

A su vez, el hidrogeno reacciona con oxígeno, mediante la intervención de una proteína transportadora de electrones, la cual da lugar a la formación de agua.



El agua obtenida en la última reacción se incorpora a la reserva orgánica de agua, y el dióxido de carbono es transportado por la sangre en forma de bicarbonato hasta que se elimina en forma de dióxido de carbono en el aire espirado. En el proceso de transformación de cada gramo de alcohol en dióxido de carbono y agua, se obtienen 7.1 kilocalorías; por tanto, el alcohol es una fuente de energía eficaz para el organismo.^{15, 19}

El metabolismo de alcohol, aumenta notablemente la relación NADH/NAD en los hepatocitos, circunstancia que se ha señalado como responsable de algunas de las acciones metabólicas del alcohol.^{15, 19}

Una segunda vía pero de menor importancia, es el sistema microsomal oxidante del etanol (SMOE), o también denomina **MEOS** por Microsomal Hepato Oxidation Sistem, que al igual transforma el etanol en acetaldehído.^{18, 19}

El citocromo P450 es una familia de enzimas que participan en la oxidación de esteroides, ácidos grasos y muchos xenobióticos ingeridos del ambiente. Los niveles más altos de citocromo P450 se

encuentran en el hígado, donde se ubican principalmente en el retículo endoplásmico (fracción microsomal). También se puede encontrar en las mitocondrias. El P450 funciona en conjunto con otras enzimas microsomales, como la NADPH-citocromo P450 reductasa y citocromo b5. Hay varias isoformas de P450; se han identificado más de 100 familias de genes. Los P450 se ordenan en familia con base en secuencias homólogas. CYP2E1 es el P450 con la mayor actividad para oxidar etanol a acetaldehído.^{18, 19}

A diferencia del sistema ADH, el SMOE es un sistema enzimático ligado a la membrana que oxida el etanol mediante un citocromo y este sistema como todo sistema microsomal requiere de NADPH que se transforma en NADP y existe consumo de oxígeno.^{18, 19}

Este sistema microsomal se induce por el consumo crónico de alcohol es decir en alcohólicos, por lo tanto, adquiere importancia cuando el consumo de alcohol es crónico o cuando las ingestas son muy altas. Por eso se define como inducido ya que no se ha demostrado que el consumo crónico induzca el sistema ADH.^{23, 24}

Un tercer sistema es el sistema de la **catalasa** el que sólo adquiere importancia cuando las ingestas de alcohol son muy altas. La catalasa es una enzima y se encuentra en la fracción peroxisomal de la célula. Es una enzima antioxidante importante, ya que normalmente cataliza la eliminación de H₂O₂.²²

Esta vía está limitada por los bajos índices de generación de H₂O₂ que se producen en condiciones celulares fisiológicas (sólo un 2% de lo que es la oxidación del etanol) y tendría un papel insignificante en la oxidación hepática del etanol. Sin embargo, puede ocurrir algo de oxidación etílica por catalasa en algunos tejidos donde la ADH o CYP2E1 están ausentes o en baja cantidad, por ejemplo, en el cerebro.²²

La catalasa en presencia de peróxido de hidrógeno cataliza la oxidación del etanol a acetaldehído. El acetaldehído producto de las anteriores reacciones catalíticas es un metabolito muy reactivo, siendo considerado responsable de muchas de las acciones tóxicas secundarias al consumo de etanol. El acetato, resultado final, es metabolizado en otros tejidos, y en el propio hígado, a Acetil-CoA que sigue sus propias rutas metabólicas.^{7, 22}

En estas tres vías de oxidación del alcohol tenemos como producto al acetaldehído, y este acetaldehído es oxidado posteriormente por la aldehidodeshidrogenasa de la que existen varias isoenzimas siendo la más importante la que se encuentra a nivel de la mitocondria.^{18, 19 y 22}

La cantidad de etanol metabolizada por el hígado depende de la masa de hígado funcionante; en el adulto normal, el hígado es capaz de oxidar de 10 a 15 g de etanol por hora, esta es la cantidad aproximada de alcohol en una copa por tanto el adulto normal puede beber una copa por hora, durante 24 horas. Mejor dicho, el grado de acumulación dependerá de la cantidad consumida que sobrepase a una copa de alcohol por hora. El consumo de 24 copas en una sola hora tiene una acción letal potencial.^{7, 19 y 25}

La velocidad de la desaparición del alcohol de la sangre una vez finalizada la absorción, medida por el índice de descenso de la CAS (Concentración de Alcohol en Sangre) varía según la personalidad y, en una misma persona, según el momento.^{15, 18}

Excreción.

Desde el mismo momento de la llegada del alcohol a la sangre se inicia su eliminación:

- 10% es biotransformado en tejidos como el corazón, cerebro y pulmón, siendo una pequeña parte excretado como tal por el sudor, orina, a través del aliento, saliva y heces.
- 90% es biotransformado en el hígado.¹⁵

El hígado es el órgano encargado de eliminar todas las sustancias tóxicas que aparecen en el organismo y como tal, es el principal responsable de eliminar el alcohol de la sangre. En el hombre la velocidad de eliminación viene determinada por la actividad de la ADH, y esta es independiente de la cantidad de alcohol ingerida. Viene a ser de 0.1 g/kg de peso y por hora (unos 10 ml/hora en un sujeto normal).²⁵

b) Mecanismo de acción del etanol

El etanol puede producir cambios en la arquitectura de la membrana alterando el orden o composición de los lípidos de membrana (1), o modificando la estructura fosfolipídica entre los microdominios proteína-lípidos (3). El etanol interacciona primeramente con la zona polar de fosfolípidos (2) en la interfase/dominio lípidos-agua formando puentes de hidrogeno. Estas interacciones producen pequeños efectos en la función de las proteínas de membrana y solamente con altas concentraciones de etanol (mayor a 100nM).

Interacciones específicas directas con la estructura aminoacídica de la proteína se dan a concentraciones farmacológicamente relevantes (10-50mM) entre los bolsillos hidrofóbicos de los dominios agua-proteína. Estos sitios pueden cerrarse en la interface agua-lípidos (4) como en los receptores GABAA y de Gly, o pueden estar asociados al mecanismo de entrada del canal (5) como el receptor NMDA o en los sitios alostéricos en el dominio extracelular N-terminal (a) que tiene el sitio de reconocimiento para el ligando endógeno (6) como es el caso del receptor de la ACh.21, 26

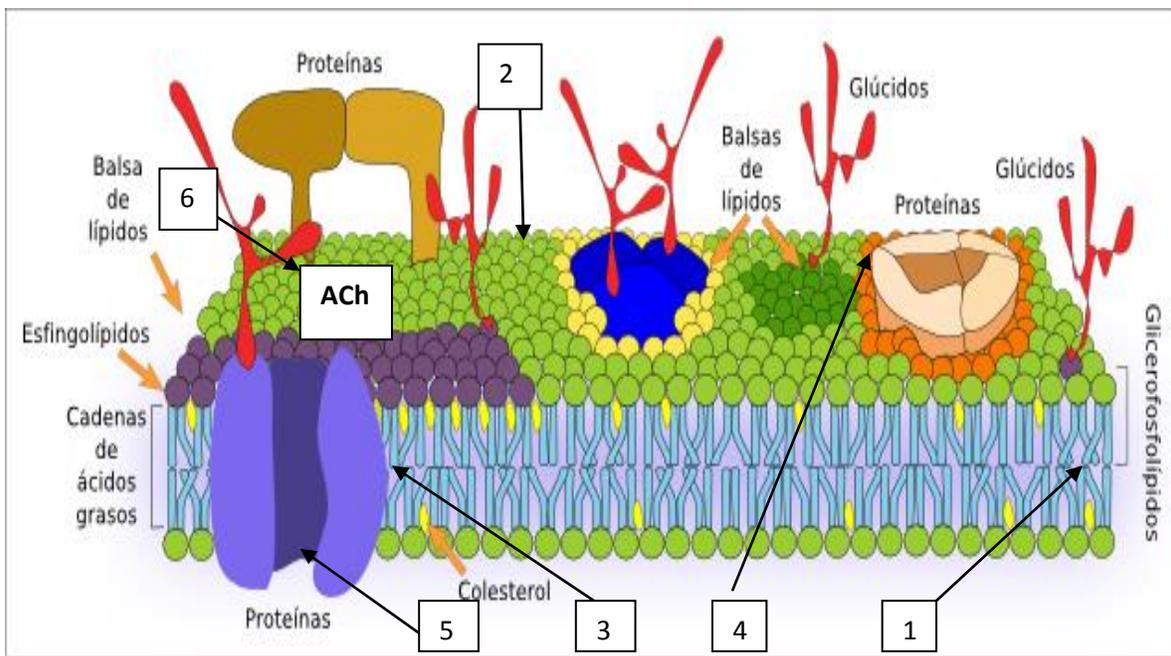


Figura 6. Esquema de los dominios celulares con los que el etanol puede interaccionar en un hipotético receptor acoplado a un canal iónico.

El etanol puede producir cambios en la arquitectura de la membrana alterando el orden o composición de los lípidos de membrana (1), o modificando la estructura fosfolipídica entre los microdominios proteína-lípidos (3). El etanol interacciona primeramente con la zona polar de fosfolípidos (2) en la interfase/dominio lípidos-agua formando puentes de hidrogeno. Estas interacciones producen pequeños efectos en la función de las proteínas de membrana y solamente con altas concentraciones de etanol (mayor a 100nM).

Interacciones específicas directas con la estructura aminoacídica de la proteína se dan a concentraciones farmacológicamente relevantes (10-50mM) entre los bolsillos hidrofóbicos de los dominios agua-proteína. Estos sitios pueden cerrarse en la interface agua-lípidos (4) como en los receptores GABA_A y de Gly, o pueden estar asociados al mecanismo de entrada del canal (5) como el receptor NMDA o en los sitios alostéricos en el dominio extracelular N-terminal (a) que tiene el sitio de reconocimiento para el ligando endógeno (6) como es el caso del receptor de la ACh.^{21,26}

El etanol es una droga de abuso debido a sus acciones en el cerebro. Estas acciones incluyen algunos efectos psicológicos que aumenten la probabilidad de que un individuo se auto administre etanol.^{21,26}

Para entender cómo actúa el etanol en el cerebro a nivel celular se debe considerar lo siguiente:

- Vías farmacológicas que permitan antagonizar los efectos intoxicantes del etanol.
- Antagonismo farmacológico de los efectos reforzadores del etanol.
- Aumento farmacológico de los efectos aversivos del etanol.
- Las diferencias genéticas en las reacciones al etanol.
- Los tipos de cambios que se podrían prever con el consumo crónico de etanol.

Hoy, numerosos estudios plantean que la neurotransmisión, mecanismo mediante el cual se comunican las neuronas, es particularmente sensible al etanol. La neurotransmisión es un proceso complejo y hay muchos sitios diferentes donde el etanol, en potencia, podría actuar para modificar la neurotransmisión. Las sinapsis son los sitios especializados donde ocurre la neurotransmisión.^{7, 22 y 26}

Influencia del etanol en la síntesis y almacenamiento de neurotransmisores.

Evidencia considerable apoya la idea de que la exposición al etanol puede llevar a cambios en la síntesis y almacenamiento de transmisores. Muchos de estos efectos se relacionan con respuestas adaptativas al etanol crónico (tolerancia y dependencia), y pueden no estar directamente involucrados en los efectos agudos del etanol.¹⁴

La literatura demuestra que el consumo agudo y crónico de etanol puede alterar las concentraciones de neurotransmisores en el cerebro; pero los mecanismos mediante los cuales ocurre esta alteración no se conocen. Las alteraciones pueden ser secundarias a otros efectos del etanol, como su capacidad para estimular la liberación de neurotransmisores. Así, los cambios en la síntesis de los neurotransmisores (o almacenamiento del transmisor en vesículas) no se ven como mecanismo principal de la acción del etanol.^{25,27}

Hay evidencia importante en el sentido de que el etanol pueda interactuar con la liberación de neurotransmisores. Lo dicho puede ocurrir, ya sea mediante un efecto directo en una terminación nerviosa (p. ej., inhibición del influjo de calcio necesario para la liberación del transmisor), o bien, más indirectamente, por cambio de la actividad de las células presinápticas, ya sea para aumentar o para disminuir la liberación.^{22,25}

Un ejemplo particularmente interesante de un efecto del etanol, que probablemente ocurra por intermedio del segundo de estos dos mecanismos, corresponde a la liberación de dopamina (DA) en dos regiones del cerebro que participarían en el “reforzamiento farmacológico”. Se trata de la zona tegmental ventral (ATV) y el núcleo accumbens (NAC).^{22,25}

- 1) El
- 2) El
- 3) El

tos sexuales
 ógica”, que
 s receptores
 amina en el
 as objetivo,

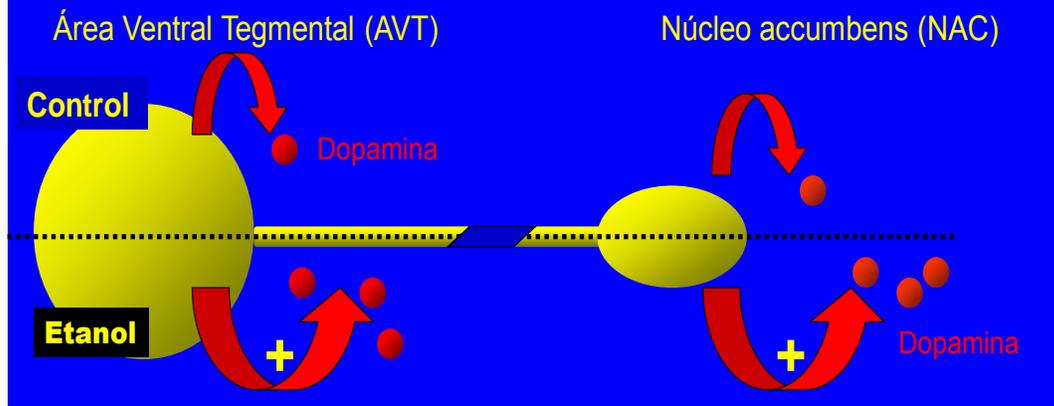


Figura 7.- Interacciones del etanol con la liberación de neurotransmisores.^{19, 22}

Interacciones del etanol con transportadores de neurotransmisores.

El etanol actúa en las moléculas que transportan neurotransmisores desde el espacio extracelular del cerebro al entorno intracelular; este mecanismo causa la inactivación de las funciones de muchos neurotransmisores.^{7, 19 y 25}

- Se ha descrito que los transportadores de Adenosina se inhiben con el etanol y, en consecuencia, los niveles extracelulares de adenosina cerebral se elevan. Hay evidencia en el sentido de que algunos de los efectos del etanol son mediados por la vía de este aumento de la adenosina.
- Se ha descrito que los transportadores de los neurotransmisores norepinefrina, dopamina y serotonina se ven afectados por el etanol. Esto plantea que estos transportadores, todos miembros relacionados de la misma familia de genes, podrían ser sitios importantes de acción del etanol.^{7, 19 y 25}
 - Transportador de norepinefrina - inhibido por etanol
 - Transportador de dopamina - facilitado por etanol
 - Transportador de serotonina - facilitado por etanol

Efectos post-sinápticos

Existen 2 tipos de receptores postsinápticos

Los sitios más importantes de acción del etanol que han sido descubiertos hasta hoy son, probablemente, los receptores de neurotransmisores. Hay dos subtipos básicos de receptores postsinápticos: los canales iónicos abiertos por ligandos y los receptores metabotrópicos.^{7,25}

- Los canales iónicos abiertos por ligando son proteínas multiméricas que forman pequeños poros en la bicapa lipídica. Estos receptores producen reacciones postsinápticas veloces (habitualmente dentro de unos pocos milisegundos). Algunos de los receptores que corresponden a esta categoría son los receptores GABA-A y el receptor de glicina relacionado, los receptores colinérgicos nicotínicos, receptores para ATP (denominados receptores P2X) y varias familias de receptores de glutamato (receptores AMPA, kainato y NMDA) los cuales son presentados en la siguiente figura.²⁵

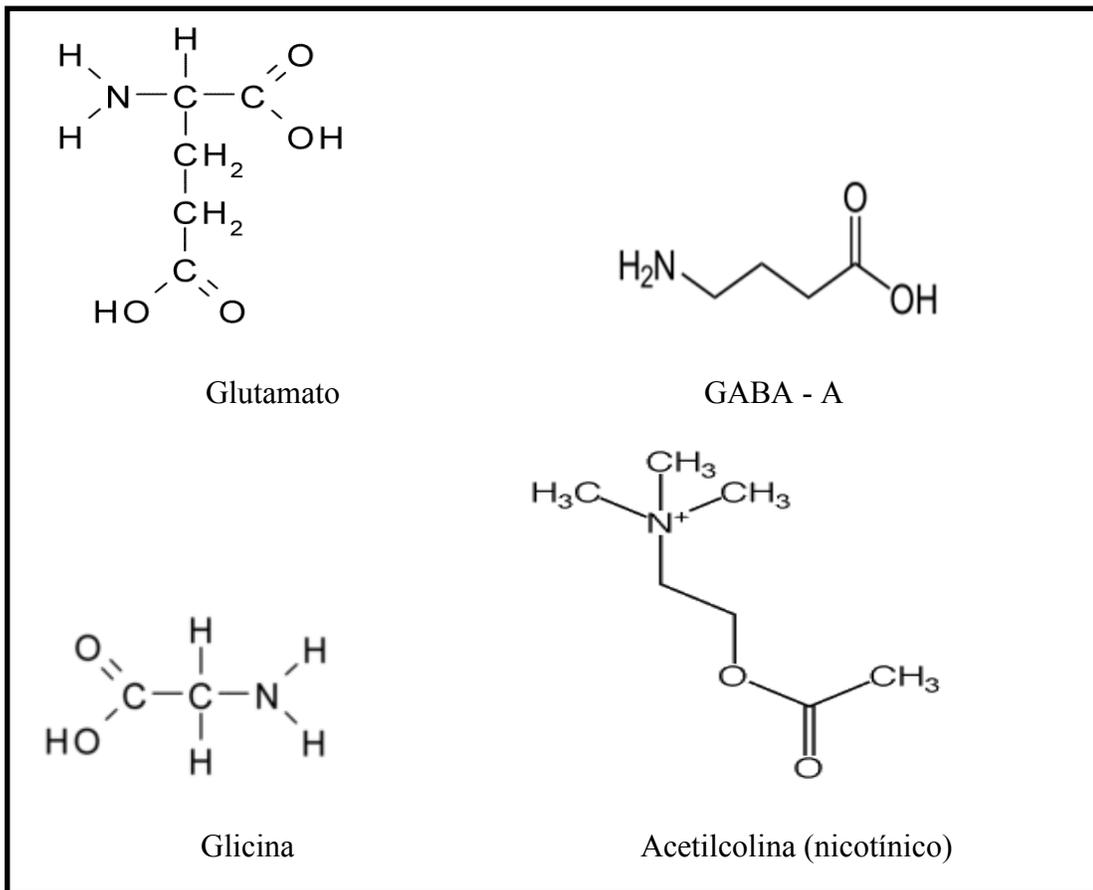


Figura 8.- Canales iónicos activados por ligando (transmisión rápida).²⁵

- Los receptores metabotrópicos no son canales iónicos sino que, en cambio, inducen episodios bioquímicos, en la célula postsináptica, que alteran su función; estos episodios podrían ser activación de kinasas o liberación de Ca^{2+} intracelular, y el inicio, en estas células, de procesos dependientes de Ca^{2+} .

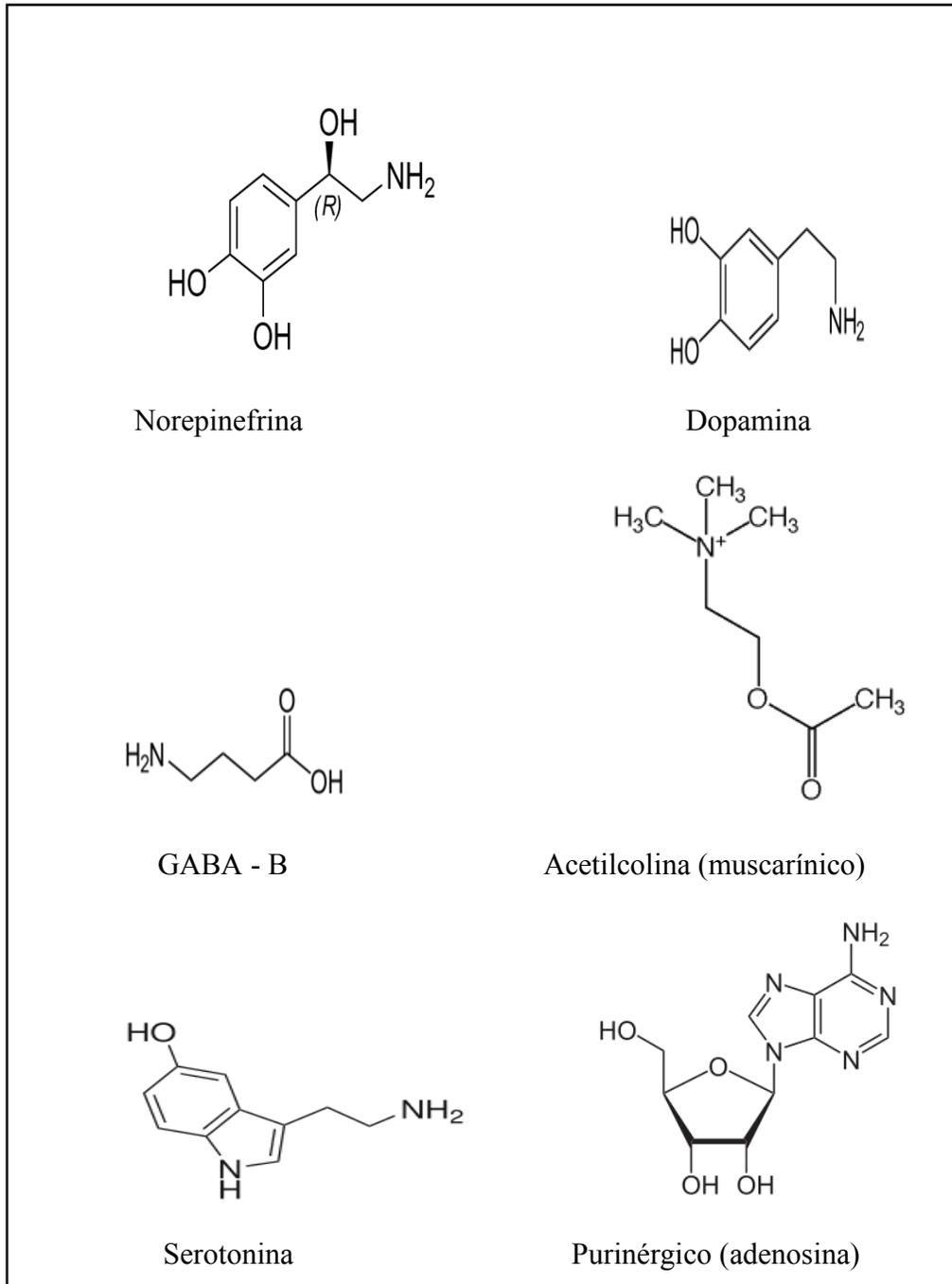


Figura 9.- Receptores metabotrópicos (transmisión lenta, neuromodulación).²⁵

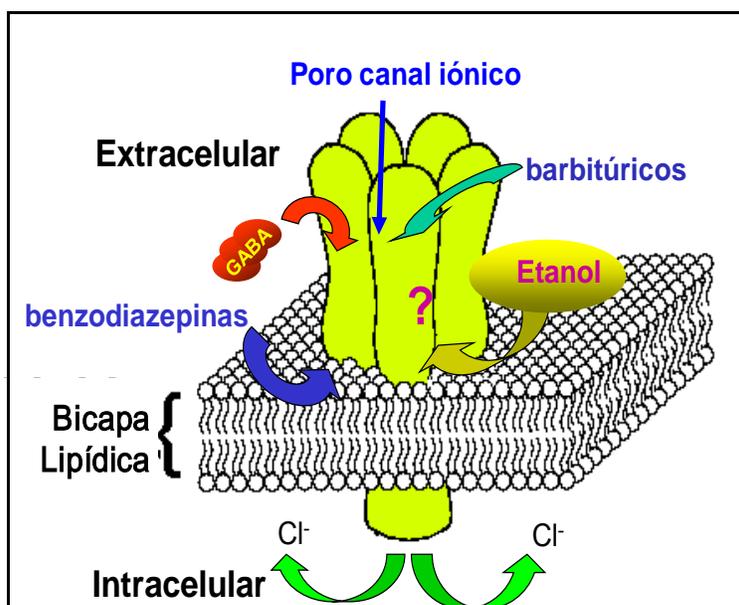


Figura 10. Canales Iónicos activados por ligando: mayor alosterismo.^{19, 25}

Interacciones directas del etanol con canales iónicos activados por ligando.

- El etanol puede potenciar los efectos de algunos neurotransmisores en sus receptores postsinápticos.
- Las respuestas sinápticas a menudo son mayores en amplitud, o en duración
- El etanol actúa en forma similar a otros tipos de agentes farmacológicos conocidos como moduladores alostéricos.
- El etanol acentúa la actividad de numerosos canales iónicos abiertos por ligando. Aun cuando el mecanismo de acción del etanol sigue, en gran parte, desconocido, en muchos aspectos actúa en forma similar a los moduladores alostéricos.²⁵

Reacciones mediadas por receptores GABA α acentuadas por el etanol.

Resultados experimentales ilustran los efectos de tres fármacos diferentes en las reacciones sinápticas mediadas por los receptores GABA - A en una zona del cerebro que se conoce como hipocampo. Estas respuestas reflejan la entrada de iones de cloruro a la célula, con la mediación del receptor GABA - A. Se ilustra la actuación de flunitrazepam (benzodiazepina), pentobarbital (barbitúrico), y etanol. Cada uno de estos fármacos aumentó la amplitud de la corriente sináptica; el etanol y el pentobarbital también prolongaron su duración como se ilustra en la siguiente figura.^{18, 19}

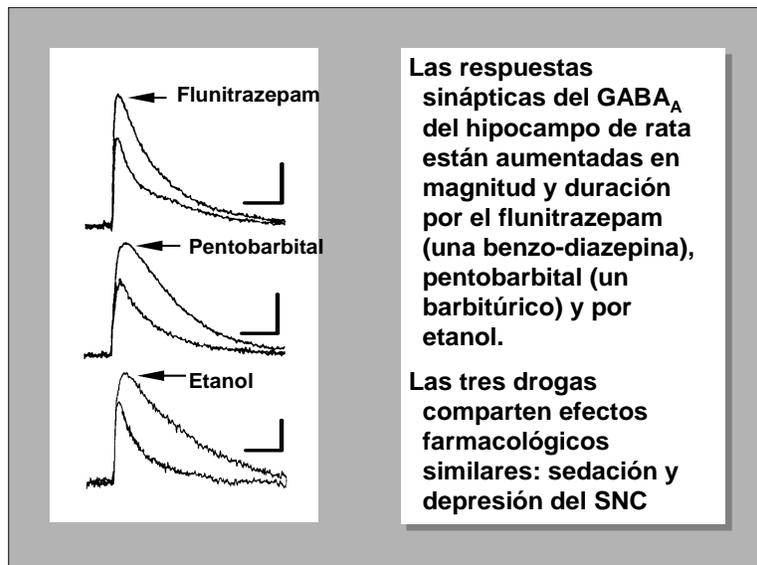


Figura 11. Reacciones mediadas por receptores GABA acentuadas por el etanol.^{18, 19}

El receptor 5-HT₃ de serotonina es un canal que no se relaciona con el receptor GABA - A, pero cuya función también se acentúa con el etanol. El receptor de glicina se relaciona estrechamente con el receptor GABA - A y también se acentúa.¹⁹

Los receptores nicotínicos también pertenecen a la misma familia de genes; la función de algunos de estos receptores se incrementa con etanol.¹⁹

Interacciones directas del etanol con canales iónicos abiertos por ligando.

Una subclase de canales iónicos activados por glutamato, llamados receptores NMDA, reciben los efectos *antagónicos* del etanol. Estos efectos son no competitivos, es decir, no se pueden superar con el uso de concentraciones más altas de glutamato, lo que plantea que el etanol interfiere, en la unión del glutamato con el sitio receptor. Se ha comunicado diferencias considerables en la magnitud de la inhibición por el etanol. Un efecto de este tipo puede ser la causa de algunas de las acciones del etanol sobre el aprendizaje y la memoria.^{19, 22}

Cada uno de los subtipos principales de receptores de glutamato (AMPA, kainato, NMDA) se inhiben con etanol. Si bien hay una gama de sensibilidades por cada uno de estos receptores, las respuestas sinápticas mediadas por receptores kainato NMDA son en general más sensibles al efecto inhibitorio del etanol que los receptores AMPA, que son los que median la mayoría de las transmisiones excitatorias en el cerebro. Algunos subtipos de receptores nicotínicos (como el subtipo $\alpha 7$) se ven inhibidos, no estimulados, por el etanol.^{19, 22}

La existencia de un efecto de corte no demuestra por sí sola que el etanol actúa en un canal iónico abierto por ligando, porque el etanol podría estar actuando sobre otra proteína, la cual afectaría posteriormente la actividad del receptor. La evidencia más convincente de que el etanol interactúa directamente con estos receptores para producir su efecto es, probablemente, la que proviene de un estudio realizado por Mihic y Cols quienes demostraron que el reemplazo de un solo aminoácido, en el receptor de glicina, bastaba para bloquear completamente los efectos del etanol en dicho receptor. También se han realizado observaciones similares en cuanto al receptor GABA.²⁵

Un mecanismo posible de interacción indirecta entre el etanol y un receptor abierto por ligando.

Además de la posibilidad de que el etanol interactúe directamente con canales iónicos abiertos por ligando, también es posible que actúe con otras proteínas celulares para cambiar indirectamente la función de un canal iónico residente en la membrana. Un grupo de proteínas, que se plantea en numerosos estudios como blancos de la acción del etanol, es el de las protein kinasas. Estas proteínas pueden fosforilar canales iónicos, lo que a su vez, está demostrado que cambia la actividad del canal.^{25, 26}

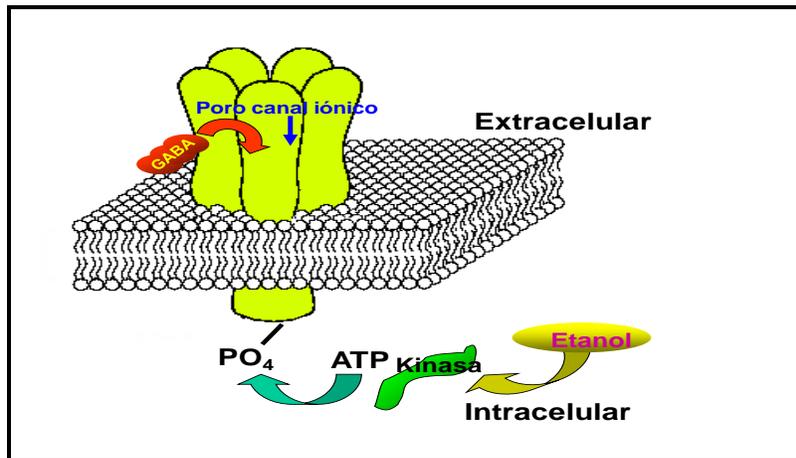


Figura 12. Mecanismo para la interacción indirecta del etanol.²⁵

Interacciones del etanol con receptores metabotrópicos y otros blancos celulares.

La segunda clase importante de sinapsis, aquellas que tienen receptores metabotrópicos, representan un segundo conjunto de objetivos potenciales para la acción del etanol. La evidencia en apoyo de interacciones específicas del etanol con estos tipos de receptores no está tan avanzada como lo está en el caso de los canales iónicos abiertos por ligando. Estos receptores también presentan múltiples objetivos para el etanol: el propio receptor y elementos de los mecanismos de transducción que usan estos receptores, que podrían ser proteínas G, kinasas y otras proteínas celulares.^{7, 18 y 25}

El etanol también puede afectar la actividad de otras proteínas auxiliares diversas, que desempeñan un papel crítico en la transmisión sináptica; los canales de Ca²⁺ ofrecen un buen ejemplo de este tipo de proteína que sería un sitio importante de acción del etanol.^{7, 18 y 25}

Conclusiones respecto a los mecanismos de acción celulares del etanol

Los conceptos antiguos referentes a los mecanismos que sirven de base a la acción del etanol planteaban que el etanol ejercía un efecto generalizado, inespecífico, en muchos blancos celulares, y que mediaba estos efectos la capacidad del etanol de romper membranas lipídicas. Hoy, numerosas líneas de estudio plantean que esto no es así.¹⁵

La transmisión sináptica sería un mecanismo cerebral muy sensible a los efectos del etanol. Sin embargo, hay grandes diferencias en la sensibilidad de diferentes sinapsis frente al etanol, y habría ciertas sinapsis muy sensibles a las concentraciones de etanol a nivel de intoxicación.²⁵

Los receptores postsinápticos serían uno de los principales sitios de acción del etanol. Si bien algunos de estos efectos pueden ser indirectos, se va acumulando evidencia en el sentido de que el etanol puede interactuar directamente con algunos de estos receptores, con mayor probabilidad en sitios hidrófobos de dimensiones limitadas, capaces de dar cabida a etanol y alkanoles similares, pero excluyentes de los alcoholes que superen un volumen molecular crítico.²²

Debido a la rápida explosión de los potenciales objetivos de la acción del etanol, parece probable que el etanol tendría múltiples efectos importantes. En experimentos futuros habrá que elaborar estrategias para identificar cuáles son los objetivos moleculares más pertinentes, en los efectos tanto conductuales como fisiológicos del etanol.^{7, 22}

Las hipótesis antiguas que sugieren que el etanol tiene acciones muy generalizadas, no específicas en muchos sistemas neuronales son poco probables.⁵³

A concentraciones intoxicantes, el etanol tiene algunas acciones muy específicas en numerosas proteínas de membrana, algunos tipos de canales iónicos activados por ligando (ej., receptores postsinápticos) parecen ser un blanco importante para la acción del etanol, se necesita desarrollar estrategias experimentales para determinar qué acciones del etanol son relevantes para efectos conductuales específicos.²⁵

Capítulo 3: Efectos fisiológicos y psicológicos del etanol.

a) Efectos fisiológicos.

Los efectos conductuales y psicológicos a corto plazo, se asocian a los efectos del Sistema Nervioso Central. Es imprescindible la reacción conductual de desinhibición que ocurre al poco tiempo del consumo en bajas dosis. Depende también de variables tales como las expectativas que tenga el usuario respecto a los efectos del consumo y el ambiente. En un escenario ambiental, la persona puede reaccionar relajándose y eufórica; y en otro mostrándose violenta. Sin embargo si se continúa el consumo, dichas características del individuo, así como las del ambiente físico tienen menos peso y adquieren mayor relevancia sus efectos sedantes y el decremento en el nivel de actividad. La resistencia al alcohol parece aumentar en las personas adultas, de mayor peso y de menor altura, mientras que los niños son especialmente vulnerables.¹⁷

Se han comunicado casos de bebés que murieron por intoxicación debida a la inhalación de vapores de etanol tras haberles aplicado trapos impregnados de alcohol. La ingesta en niños puede conducir a un retardo mental agravado o a un subdesarrollo físico y mental.¹⁸

También se han realizado estudios que demuestran que si las madres ingerían alcohol durante el embarazo, sus hijos podían ser más propensos a tener el síndrome de alcohólico fetal.²⁶

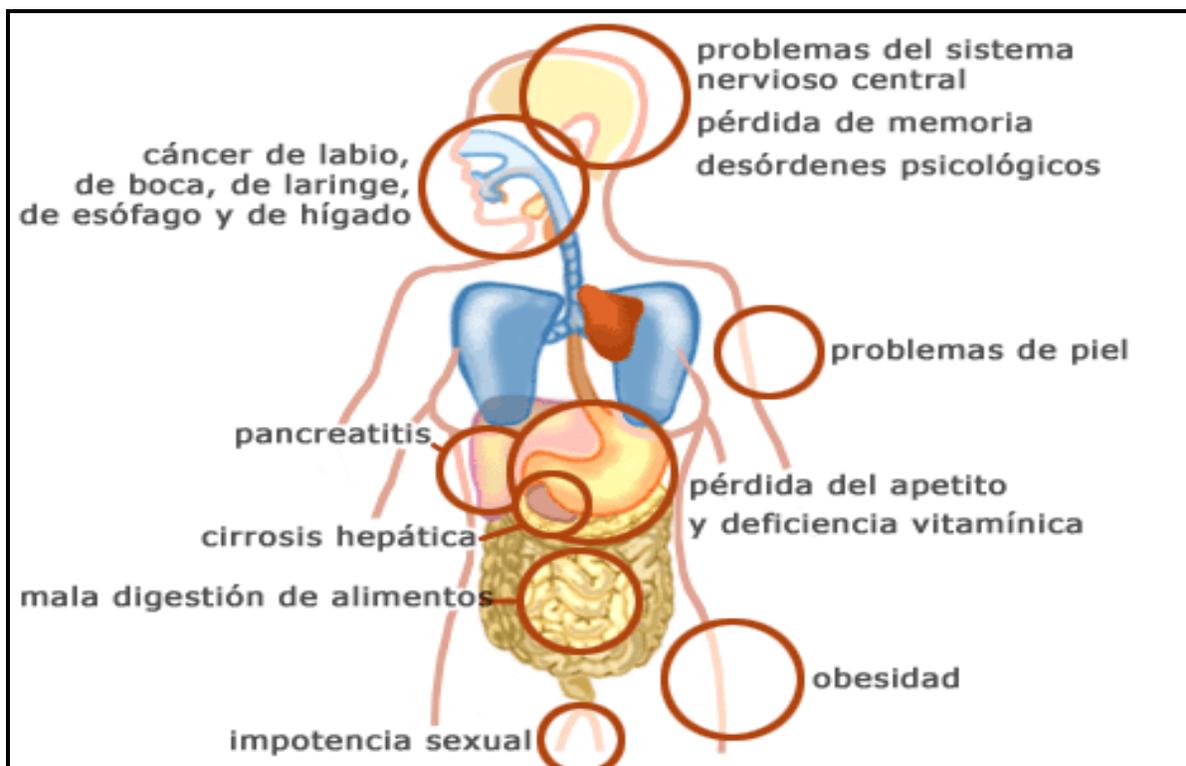


Figura 13. Efectos fisiológicos por el consumo de etanol.²⁸

Además de los efectos agudos sobre el comportamiento, una elevada concentración de etanol en sangre puede producir una amnesia temporal alcohólica, es decir un episodio de olvido total o parcial de lo que ocurrió. Este problema lo experimentan entre un 30 y 40% de las personas.²⁸

Los efectos que tiene el alcohol en el organismo dependen de una serie de factores individuales y del medio. La velocidad con la que el alcohol pasa del estómago al intestino para combinarse con la corriente sanguínea y producir sus efectos, está determinada por:²⁸

- tipo de bebida y cantidad de alcohol que ésta contenga (a mayor concentración de alcohol, más rápida su absorción).
- rapidez con la que se beba (a mayor celeridad con la que se bebe, más rápido se absorbe).
- presencia de alimentos en el estómago, especialmente grasas (la presencia de alimento retrasa la absorción del alcohol).
- peso corporal y sexo (las mujeres y las personas delgadas absorben el alcohol más rápidamente).
- estado anímico, emocional y de salud general (el cansancio, la depresión y la mala salud potencian la rapidez de la absorción).
- experiencia previa de consumo.²⁸

El etanol llega al Sistema Nervioso Central (SNC), a través de la sangre. Los efectos comienzan a manifestarse casi de inmediato, tanto los subjetivos (la forma en que el bebedor siente que cambia su estado de ánimo y su percepción de las cosas), como los objetivos (la conducta que exhibe). El alcohol, o etanol, es un depresor del SNC, un anestésico, no un estimulante.²⁷

En pequeñas cantidades, las bebidas con alcohol parece que estimulan porque inhiben las funciones cerebrales que se relacionan con el aprendizaje, el juicio y el control. Esa desinhibición inicial y la euforia que puede presentarse con pocas cantidades, han hecho creer equivocadamente que las bebidas son estimulantes. Un poco de alcohol nos hace sentir físicamente más hábiles, emocionalmente más libres y parece que nos estimula, pero al aumentar el consumo disminuyen las funciones del cerebro.^{26, 53}

El etanol puede afectar al sistema nervioso central, provocando estados de euforia, desinhibición, mareos, somnolencia, confusión, alucinaciones (como ver doble o que todo se mueve de forma espontánea). Al mismo tiempo, baja los reflejos. Con concentraciones más altas disminuye los movimientos, impide la coordinación correcta de los miembros, pérdida temporal de la visión, entre otras cosas. En ciertos casos se produce un incremento en la irritabilidad del sujeto intoxicado como también en la agresividad; en otra cierta cantidad de individuos se ve afectada la zona que controla los impulsos, volviéndose impulsivamente descontrolados y frenéticos. Finalmente, conduce al coma y puede provocar la muerte.^{18, 28}

Cuando el individuo comienza a ingerir repetitivamente etanol, empieza a generar tolerancia lo que obliga al individuo a consumir cantidades cada vez mayores para alcanzar el efecto que estaba buscando. Junto a esta tolerancia se va generando una dependencia física, ya que el organismo se va adaptando al alcohol. Por otro lado el etanol va creando una dependencia psíquica sobretodo en individuos más predispuestos, los que comienzan a organizar su vida en torno al etanol; esta es la principal causa que lleva al alcoholismo cuyo mecanismo no se conoce.^{26, 28 y 53}

Por otra parte, el uso prolongado de grandes dosis de etanol puede dañar el cerebro, el corazón, el páncreas, estómago e hígado, (produciendo en este cirrosis hepática) afecta además la visión y la coordinación motora y puede resultar en daños físicos y psicológicos severos, además de los daños sociales.²⁹

Contrariamente a lo que la mayoría de las personas creen, el alcohol no es un estimulante, sino un depresor del sistema nervioso central, las personas que suelen atribuirle al alcohol un aumento en su capacidad mental verificable en su capacidad de hacer mejor ciertas cosas como hablar, bailar o crear, están equivocados. Lo que ocurre en realidad es que bajo los efectos del alcohol, estas personas gozan de un lapso de desinhibición provocada por la depresión de mecanismos inhibitorios. Al disminuir la inhibición, los mecanismos de control momentáneamente ceden paso a la excitación.⁸

A nivel de Sistema Nervioso Central dosis bajas producen la sensación de elevar el estado de ánimo y relajar a la persona. A nivel fisiológico, en dosis bajas aumenta la frecuencia cardiaca, dilata los vasos sanguíneos, irrita el sistema gastrointestinal, estimula la secreción de jugos gástricos y la producción de orina. Las dosis medias alteran el habla, el equilibrio, la visión y el oído. Se tiene una sensación de euforia y se pierde la coordinación motora fina, por lo que ya no es aconsejable conducir un automóvil ni manejar cualquier tipo de maquinaria. En dosis altas, los síntomas anteriores se agudizan y se alteran las facultades mentales y del juicio. Si el individuo continúa bebiendo puede ocurrir una pérdida del

control motor en la que se requiere ayuda para poder moverse y hay una evidente confusión mental. A partir de una concentración sanguínea equivalente a beber más de 3 g/L de etanol, puede ocurrir una intoxicación severa; cualquier otro aumento en las concentraciones puede provocar desde inconsciencia hasta coma profundo y muerte por depresión respiratoria.

Se ha descrito las seis acciones básicas del alcohol sobre el SNC, cuya manifestación es secuencial: euforia, excitación, confusión, estupor, coma y muerte. La relación con cada uno de los efectos tiene una relación directa con la CAS (Concentración de Alcohol en Sangre), que a su vez tiene una relación directa con la duración del consumo de alcohol.⁸

Tabla 3. Acciones básicas del alcohol sobre el SNC.³⁰

Concentración g/L	Estado clínico	Síntomas y signos
0.5-1	Euforia	Sociable, desinhibido, disminución de la atención
1-2	Excitación	Inestabilidad emocional, aumento del tiempo de reacción
2-3	Confusión	Desorientación, mareo, diplopía, hipostesia, incoordinación, ataxia
3-4	Estupor	Apatía, incapaz de levantarse, vómitos, incontinencia de esfínteres, adormecimiento
4-5	Coma	Inconsciencia completa, anestesia, abolición de reflejos, hipotensión, hipoventilación, hipotermia
> 5	Muerte	Paro respiratorio

Cuando la CAS es lo suficientemente elevada, la función del SNC esta tan dañada por el alcohol que desaparece. La euforia y la desaparición de las inhibiciones suelen resaltar evidentemente cuando el CAS se aproxima a 0.5 g/L. La auténtica intoxicación física, conocida en medios populares como borrachera, es evidente en el bebedor irregular o esporádico, cuya pronunciación resulta incompatible y que se muestra incapaz de andar, darse la vuelta, o permanecer de pie con precisión. Estos efectos se manifiestan en la mayoría de las personas con un CAS entre 1 y 3 g/L. En el adulto una concentración de CAS que se aproxima 3 o 4 g/L existe una amenaza de coma y si aparece con más de 5 g/L se puede hacer un diagnóstico de muerte. Con un CAS entre 0.5 g/L y aproximadamente 1 g/L la totalidad de los individuos experimentan una reducción de su habilidad para conducir. Dichas alteraciones abarcan, además de la desinhibición, una significativa reducción de la capacidad para jugar y razonar los estímulos visuales, auditivos entre otros.^{6, 8}

La amnesia alcohólica es una pérdida temporal de la memoria a corto plazo que tiene lugar en el curso de una intoxicación aguda con concentraciones crecientes de alcohol en la sangre, no se observa ninguna alteración aparente a excepción de una pérdida de memoria a corto plazo de lo que sucedió.^{6, 8}

Para conocer la cantidad de alcohol que contienen las bebidas de consumo habitual se utiliza la siguiente operación matemática.²⁶

Cantidad de alcohol ingerida: proporcional a su grado alcohólico y al volumen ingerido, multiplicado por 0,8 que es la densidad del alcohol.^{13, 29}

• Etanol en g = graduación x volumen x 0.8 / 100

Para la estimación de los niveles de alcoholemia en g/L:

*Ingesta en mL x (graduación de la bebida / 100) x 0.8

*Volumen de distribución (0.6 L/ Kg) x Peso en Kg

En términos acumulativos, el consumo inmoderado irrita el estómago y produce gastritis, daña el corazón al producir trastornos del ritmo cardiaco e incluso insuficiencia cardiaca; daña también el hígado, cuya consecuencia es la tan conocida cirrosis, una enfermedad causada por la pérdida de células hepáticas que disminuye la producción de bilis. Esto genera otros síntomas como mala digestión, pérdida de peso, constipación, etc. En lo que se refiere al sistema nervioso, el abuso de esta droga puede ocasionar serios trastornos mentales como pérdida de la memoria, deterioro del aprendizaje, inflamación de los nervios, e incluso el llamado *síndrome de Korsakoff*, un estado psicótico caracterizado por la pérdida de la realidad.^{8, 13 y 31}

Tabla 4. Principales efectos del consumo de etanol⁹

	Pequeñas Cantidades	Exceso
Sistema Nervioso	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de dolor, Entorpecimiento de los reflejos 	<ul style="list-style-type: none"> Depresión, Descordinación, Disminución creativa e intelectual, Deterioro de la personalidad
Aparato Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> No modifica significativamente ni la presión arterial ni el gasto cardíaco. Vasodilatación cutánea (piel caliente y enrojecida) 	<ul style="list-style-type: none"> Aumento de la frecuencia de las pulsaciones, el gasto cardíaco y la presión arterial por 30'. Efecto deletéreo sobre el corazón, condiciona la miocardiopatía alcohólica.
Musculatura	<ul style="list-style-type: none"> Desciende el umbral de sensibilidad de la fatiga. 	<ul style="list-style-type: none"> Posible alteración muscular. Repetidas rupturas fibrilares, contracturas

Como se ha mencionado el hígado es el lugar donde se lleva el proceso bioquímico de la eliminación del etanol, y los efectos que causa en el hígado están dados básicamente por 2 tipos de alteraciones:

1. Desbalance de la relación NADH/NAD que conduce alteraciones metabólicas.
2. Efectos del aumento de Acetaldehído

El aumento del NADH y disminución del NAD tiene las siguientes alteraciones metabólicas: Aumenta la síntesis de lípidos produciendo esteatosis, menor actividad del ciclo de Krebs, aumento de ácido láctico, aumento de ácido úrico y desbalance energético.

El acetaldehído induce daño hepático principalmente a través de la unión a estructuras proteicas intracelulares (fenómenos de autoinmunidad, inflamación y daño celular), inflamación favorecida por

endotoxinas provenientes del intestino debido a cambio de permeabilidad intestinal, síntesis de colágeno (formación exagerada de bandas de tejido fibroso), alteración de la hemodinamia intrahepática (síndrome de Hipertensión portal).³²

Como se menciono anteriormente una de las alteraciones metabólicas del etanol es el aumento del ácido láctico, que es la sustancia relacionada con las crisis de angustia (ataque de pánico). Posiblemente este hecho explique la relativa frecuencia con la que se encuentren crisis de angustia en el alcoholismo.^{9, 14}

b) Efectos Psicológicos

El alcohol es una sustancia sumamente dañina no solo en el aspecto fisiológico de las personas, sino también sobre su comportamiento social de estas, lo que trae consigo consecuencias perjudiciales que van más allá de la salud física.¹⁴

Una característica son las alteraciones en el estado de ánimo que se manifiestan por una tensión interior que el sujeto suele describir como nerviosismo, pero que otras veces aparece como irritabilidad o tristeza, observándose más frecuentemente una mezcla de estas emociones, con predominio de una de ellas en diferentes momentos.²⁰

Para la psiquiatría el alcoholismo no es considerado como una enfermedad si no como un estado de alteración mental que adquiere el individuo al consumo prolongado del alcohol, provocando pérdida de conciencia y descontrol de sus actos.^{14, 20}

El problema de identidad es consecuencia directa de la influencia de las acciones y pensamientos del individuo en estado de intoxicación etílica, sobre su sistema de valores, pensamientos y actitudes que constituyen su personalidad primaria o sobria. El alcohólico siente una gran confusión acerca de su identidad debido a las grandes diferencias que existen entre su forma de pensar y actuar cuando esta borracho y cuando esta sobrio. En cierto modo, se halla inmerso en un estado de confusión e incongruencia total. Sus ideas sobre si mismo se ven continuamente distorsionadas por su comportamiento etílico.⁸

La mayoría de los alcohólicos sostienen que la bebida les relaja pero cuando se encuentran bajo los efectos del alcohol se demostró que se encontraban deprimidos, ansiosos y excitados. Los efectos del alcohol sobre las tensiones y el estado psíquico parecen depender de la cantidad de alcohol consumido, del tiempo de consumo y de las situaciones específicas. Otro factor que puede influir es que el alcohólico solo recuerda las cosas buenas y olvida los efectos negativos del alcohol (debido a los trastornos de la memoria que produce la elevación del nivel etílico en la sangre) todo eso relacionándolo con la teoría de la reducción de la ansiedad.⁸

Los efectos psicológicos y de comportamiento de cualquier fármaco o sustancia dependen de la dosis, la absorción, de la presencia simultánea con otros medicamentos o enfermedades y de las experiencias anteriores con otro agente, con el alcohol, también hay que considerar cuando los efectos son más intensos. El alcohol actúa como depresor de las funciones psíquicas interviniendo sobre el aprendizaje, la memoria y el tiempo de reacción. El cambio más característico bajo los efectos de este es la disminución de las inhibiciones que produce una pérdida de control tanto del mundo exterior como del interior.^{23, 24}

A pesar de la intoxicación legal que requiere una concentración de alcohol en sangre de 0.5 a 1 g/L los cambios de comportamiento, psicomotores y cognitivos se observan con concentraciones tan bajas como 0.2 a 0.3 g/L. La narcosis, o sueño profundo se induce en muchas personas con el doble de la dosis de la intoxicación legal.²⁹

Capítulo 4: Determinación de etanol en fluidos biológicos.

Los tipos de muestras generalmente usados para estas determinaciones son:

Hay varias metodologías diferentes para la determinación de etanol en un individuo, este puede determinarse mediante análisis en sangre (alcoholemia), orina (alcoholaría), saliva, aliento, humor vítreo, vísceras y tejidos biológicos.^{23, 29, 30}

a) Determinación de etanol en sangre.

La Concentración de alcohol en sangre (CAS) es considerada la medida habitual para cuantificar los niveles en una persona que se encuentra bajo la influencia del etanol. Durante años los estudios efectuados han demostrado que existe una relación directa entre la concentración de alcohol en la sangre y el grado en el que las reacciones y las decisiones se ven afectadas.^{29, 30}

Las muestras de sangre se obtienen por punción venosa, teniendo la precaución de no utilizar alcohol como antiséptico local ni otras soluciones constituidas por sustancias reductoras que puedan interferir en la determinación posterior. Es recomendado usar jabón quirúrgico o un desinfectante a base de yodo.^{29, 30}

La conservación de las muestras de sangre requiere el empleo de recipientes de plástico con cierre hermético (no usar tapones de goma) conteniendo fluoruro de sodio (anticoagulante y preservador) o bien oxalato y citrato (anticoagulante) y su almacenamiento refrigerado a $T = 4^{\circ}\text{C}$.^{29, 30}

El fluoruro de sodio impide el desarrollo de microorganismos que pueden consumir o generar etanol. Los tapones de goma contienen vulcanizantes que son sustancias reductoras capaces de dar falsos positivos en los métodos químicos. El cierre hermético es necesario dado el carácter volátil del etanol y además, es importante que no exista cámara de aire en el recipiente de recolección de las muestras dado que el oxígeno presente podría oxidar al etanol y también para minimizar pérdidas por volatilización.^{29, 30}

En el caso de muestras de orina, se aplica una metodología similar para la recolección y conservación de las mismas, pero cabe considerar que dicho fluido biológico no presenta una correlación apreciable con una intoxicación debida a etanol.^{29, 30}

La toma se debe de realizar en el menor lapso posible entre el hecho y la toma de muestra, el nivel máximo de etanol en sangre se alcanza entre los 15 y 90 minutos, dependiendo de si se está en ayunas, de los alimentos consumidos y del tipo de bebida. La sangre puede ser arterial, venosa o capilar, es fundamental evitar la contaminación de la piel, jeringa, aguja o recipientes con alcohol.^{20, 29}

Se sabe que el fluido de elección para efectuar la determinación es la sangre. La metodología usada para hacer el examen de alcohol en la sangre es la de la Cromatografía de Gas y es el examen de calidad legal más exacto que existe actualmente. Sin embargo, el extraer sangre es un procedimiento que la mayoría de las compañías prefieren evitar. Además de que se requiere instrumentos más caros y personal especializado.³³

Para la identificación y cuantificación de etanol en muestras de sangre mediante cromatografía gaseosa, utilizando la técnica del espacio cabeza “head space” para separar los analitos de la matriz, previo a la inyección en el cromatógrafo.^{18, 33}

Se coloca 1 mL de muestra en un vial de muestreo colocando tapón y casquillo.

Colocar 1 mL de solución estándar en otro vial de muestreo colocando tapón y casquillo.

Para iniciar la corrida se coloca el vial con la solución estándar en el carrusel en la posición 1, seguido del vial con la muestra.

Se programa el equipo Cromatógrafo de Gases inicia el calentamiento del vial con solución estándar en la recámara, el vial es puncionado, la aguja es introducida hasta la zona head space e inicia el recorrido de los gases presentes a través de la fase estacionaria.^{18, 33}

Este método de análisis se basa en tiempos de retención RT (retention time) a través de la fase estacionaria los cuales son particulares de cada gas en base a la afinidad, la concentración de etanol en 1 mL de muestra es proporcional al tamaño del pico, con lo que se determina la concentración aproximada de etanol ingerido por un individuo.^{18, 33}

b) Determinación de etanol en orina.

La determinación de etanol en orina sirve para indicar la presencia del mismo, más sin embargo no indica el estado actual del individuo. Una vez que se ha ingerido, el etanol se absorbe aproximadamente en 15 minutos, causando un efecto inmediato, el cuerpo lo metaboliza y entre 1.5 y 2 horas después comienza a aparecer en la orina como etanol y ácido acético.^{20, 23}

Los resultados indican el estado de la persona varias horas antes. Es más, la concentración del etanol en la orina no corresponde directamente con la concentración del etanol en la sangre, ya que no es la vía principal de excreción.^{20, 23}

La concentración del etanol variará dependiendo del metabolismo de la persona y la cantidad de fluido que se encuentre en su sistema, una persona que se encuentre ligeramente deshidratada tendrá tendencia a tener una concentración más elevada de etanol en su orina que una persona que tiene un nivel normal de fluido en su sistema.²⁰

Los elevados niveles de glucosa y de acetona en el cuerpo pueden producir fermentación en la orina, creando un resultado falso positivos de contenido de etanol.

Teniendo en cuenta todo esto, el examen para la determinación de etanol en la orina es el análisis de menor preferencia para realizar la determinación.²⁰

Para su determinación, las metodologías basadas en la oxidación son útiles para la dosificación de los alcoholes pero no para su identificación ya que no cuantifican el etanol como tal sino a los productos de oxidación. Por ejemplo, la determinación de ácido acético (CH₃COOH).²⁹

La determinación también es realizada por Cromatografía de Gases aunque como ya se mencionó, las variables implícitas son factores de consideración, como lo son tiempo de espera desde la toma de muestra hasta el análisis por procesos de fermentación, la integridad del contenedor de la muestra, las condiciones del individuo como son ayuno e hidratación.²⁹

c) Determinación de etanol en saliva

En la actualidad se realiza pruebas con la saliva buscando la presencia del etanol en ella. Los probadores de alcohol han sido tratados con una enzima, denominada Alcohol Oxidasa, que reaccionan al alcohol en proporción a la concentración del alcohol en una muestra de saliva mezclada colocada sobre él. El usuario calcula el CAS comparando el cambio del color en la tira de la placa, los colores están calibrados y corresponden a las diferentes CAS. Aunque algunos probadores de saliva parecen indicar el contenido del alcohol bastante bien, la enzima de alcohol oxidasa que se usa en estos probadores se ve fácilmente afectada por temperaturas calientes y frías.

Las temperaturas calientes tienden a indicar falsas lecturas elevadas, mientras que las temperaturas frías tienden a indicar falsas lecturas bajas.³⁴

d) Determinación de etanol en el aliento.

Ha sido ampliamente demostrado que existe una relación directa entre la concentración de alcohol en la sangre de la persona y la concentración de alcohol en el aliento. Para determinar el efecto que puede tener el etanol ingerido sobre la capacidad de una persona, se mide la concentración de etanol en el aire exhalado. La concentración de etanol en el aire exhalado está en equilibrio con la que se encuentra en la sangre durante este intercambio, el alcohol que se halla en la sangre se vaporiza y el aliento exhalado lo transporta fuera de los pulmones y ésta, a su vez, está en equilibrio con la que se presenta en el cerebro.^{20, 28 y 30}

El análisis de etanol en el aliento tiene la misma fiabilidad que los mejores métodos y presenta algunas ventajas sobre el análisis de sangre:³⁰

- No es una prueba invasiva.
- Es más fácil, seguro y rápido obtener una muestra del aliento de una persona que una muestra de sangre o de orina.
- El resultado se obtiene de forma inmediata, a diferencia del tiempo que presenta un análisis de sangre o de orina.
- Es más económico tomar una muestra de aliento, y la probabilidad de alterar la muestra es nula.

En la actualidad hay disponibles varios tipos de analizadores de alcohol en el aliento; unos son desechables y otros incluyen monitores de lectura digital que proveen resultados de validez legal. Se pueden clasificar en cuatro categorías diferentes:²⁹

I.- Dispositivos de prueba de aliento evidenciales

Ofrecen resultados con carácter penal en los casos de conducción bajo efectos del alcohol. Se utilizan en los casos en los que se requiere una gran seguridad y precisión de medida. Los

dispositivos evidenciales de prueba de aliento son caros y requieren un mantenimiento, reparación y calibrado regulares y deben ser utilizados por personal cualificado.²⁹

II.- Dispositivos de mano portátil.

De manejo sencillo y económico, están diseñados especialmente para ser utilizados en situaciones donde no se dispone de mucho tiempo. Ofrecen resultados de presunción, son menos exactos que los evidenciales y requieren un período de recuperación entre pruebas, limitando el número de medidas que se realizan por hora.²⁹

III.- Dispositivos desechables.

Proveen resultados preliminares sin valor legal. Son los más económicos, aunque de un solo uso, y se utilizaron inicialmente para determinar si la persona debía someterse a un análisis de sangre oficial para su confirmación. Consisten en ampollas de vidrio cerradas que contienen cristales de dicromato de potasio en un medio de ácido sulfúrico. Antes de su uso se rompe la ampolla en una bolsa hermética y se sopla durante un tiempo normalizado. El alcohol del aliento se detecta por el cambio de color (del amarillo al azul verdoso) de los cristales de dicromato de potasio.²⁹

IV.- Dispositivos de bloqueo en vehículos (*Interlock*).

Consiste en un dispositivo que lleva incorporado un alcoholímetro con un sensor electroquímico que se conecta al encendido del vehículo, de modo que este no arranca hasta que se realiza la prueba con resultados negativos. Diseñado especialmente para el control de conductores en general y de transportes de mercancías peligrosas, autocares de pasajeros, trenes, ambulancias.²⁹

Cuando la persona sopla hacia el interior del tubo, los cristales nuevos interactúan con el vapor producido por el aliento y cambian de color, yendo del amarillo al azul verdoso, si está presente el alcohol. Si todos los cristales cambian de color por completo, esto indica que el nivel de alcohol en la sangre de la persona se encuentra en o por encima del nivel que se está probando.²⁹

La exactitud de esta reacción química ha sido científicamente documentada y es la clase de reacción que se utiliza en dispositivos de prueba legales.^{29, 30}

El dispositivo BreathScan ® detecta la presencia del alcohol a un nivel tan bajo como 0.02% y distingue los niveles bajos de alcohol de niveles en exceso de 0.10% (la intoxicación legal). Cuando las alcoholemias están entre 0.5 y 1 g/L se dice que el individuo está bajo los efectos del alcohol, pero si se está sobre 1 g/L se dice que el individuo está ebrio y pasa al juzgado del crimen.^{30, 32}

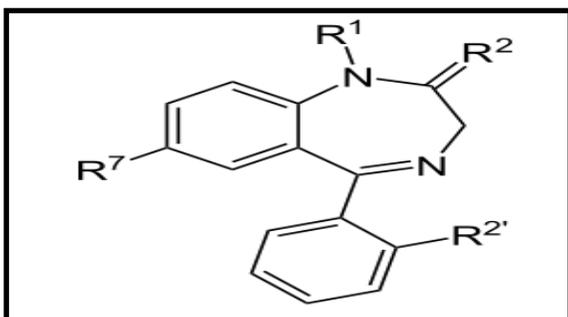
Capítulo 5: Generalidades de las benzodiazepinas.

a) Características.

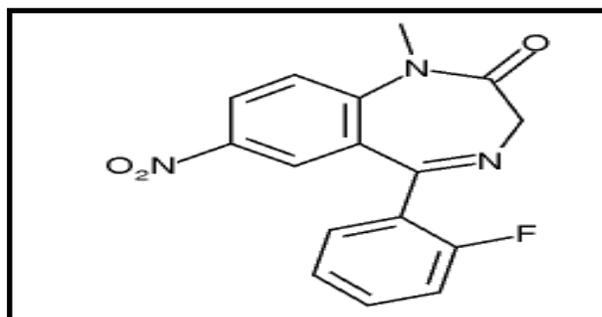
Las benzodiazepinas son usadas en la práctica médica y estomatológica como terapia para la ansiedad, el insomnio y otros estados afectivos. Los individuos que abusan de drogas estimulantes se administran con frecuencia este medicamento para calmar su estado anímico.³⁵

El nombre de benzodiazepinas se debe a la presencia, en su estructura química, del anillo benzodiazepínico, compuesto por un anillo de benceno unido a uno de diazepina, de 7 miembros heterocíclicos.^{35, 36}

Las diversas sustituciones en dicho anillo provocan cambios en el espectro y la potencia farmacológica con que ejercen un efecto determinado, así como en las propiedades farmacocinéticas que influyen de manera decisiva, tanto en la distribución del producto como en la duración de su efecto.³⁵



Estructura química del diazepam, una de las benzodiazepinas más representativas.



Estructura química del flunitrazepam una de las benzodiazepinas más abusadas, también conocida como "droga de la violación".

Nombre (IUPAC) sistemático

7-Cloro-5-fenil-1,3-dihidro-1-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Fórmula

$C_{15}H_{12}N_2O$

Peso mol.

236.266 g/mol

Nombre (IUPAC) sistemático

5-(2-fluorophenyl)-1,3-dihidro-1-metil-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Fórmula

$C_{16}H_{12}N_3FO_3$

Peso mol.

313,3

Sinónimos

Rohypnol, Rohipnol

Figura 14. Principales moléculas de las benzodiazepinas de mayor consumo.

La primera benzodiazepina fue el clordiazepóxido, nombrado inicialmente metaminodiazepóxido, descubierta en 1959 por el científico Leo Sternbach (1908–2005), sintetizada y comercializada con el nombre de *librium*, derivado de las sílabas finales de *equilibrium*.⁷

b) Epidemiología del consumo de benzodiazepinas.

Actualmente son los psicofármacos más ampliamente prescritos a nivel mundial por sus propiedades sedantes, hipnóticas, ansiolíticas, miorrelajantes y anticonvulsivas.

Se le ha dado una gran relevancia en los escritos no especializados al abuso y mal uso de las benzodiazepinas, y aunque siempre debe ser evaluado el potencial de abuso del paciente, es de similar importancia no distorsionar los beneficios potenciales de cualquier medicamento.

Aunque la mayoría de los pacientes reciben estos medicamentos por períodos cortos de tiempo (menos de tres meses) hay un porcentaje importante —entre el 1 y 3% de la población mundial— que reciben estos fármacos por períodos prolongados.³⁷

El uso crónico de las benzodiazepinas ha llevado a causar la impresión de que las benzodiazepinas tienen un alto potencial de abuso, cuando en realidad la incidencia de abuso es pequeña en comparación a sus legítimos usos médicos.³⁸

Ciertos problemas del sueño fueron tratados con nitrazepam, temazepam y flurazepam, medicamentos que eran indicados para tratar dolencias relacionadas con el estrés (durante los años 1960 y 1970) y a dosis más bajas que las necesarias para producir hipnosis—lo que lo diferencia del fenobarbital. En 1977, por ejemplo, en los Estados Unidos se fabricaron 800 toneladas de benzodiazepinas. Los efectos más notables ocurrían en pacientes alcohólicos e incluso se registraba que las úlceras y algunos problemas dermatológicos que involucraban causas emocionales, eran reducidas con el clordiazepóxido.^{38, 39}

Las benzodiazepinas se caracterizan por ejercer un cuádruple efecto farmacológico: ansiolíticos, sedantes o hipnóticos, anticonvulsivos y miorrelajantes. Estos cuatro componentes del efecto aparecen en cada benzodiazepinas en una proporción distinta, lo que determina su perfil de acción.³⁹

Sólo dos efectos de estos fármacos parecen resultar de acciones en los tejidos periféricos: vasodilatación coronaria, que se observa después de la administración intravenosa de dosis terapéuticas de ciertas benzodiazepinas, y bloqueo neuromuscular, que ocurre sólo con las dosis muy altas.⁴⁰

Capítulo 6: Farmacología de las benzodiazepinas.

Absorción y distribución.

Las benzodiazepinas son lipofílicas y se absorben por completo y con rapidez tras la administración oral, se distribuye en todo el organismo. Su concentración plasmática llega al máximo a las 2 a 3 horas y desaparece a los 2 a 3 días. Por vía rectal la absorción no es tan completa y los niveles sanguíneos son menores que con la vía bucal. Por la vía intramuscular, la absorción no es tan rápida debido a la combinación de las benzodiazepinas con las proteínas del músculo y los niveles sanguíneos son menores que con la vía bucal, esta lenta absorción hace poco conveniente la vía intramuscular, sobre todo en los episodios agudos de ansiedad y en la premedicación anestésica. Se insiste luego que la vía bucal es la de acción más rápida (desde luego después de la vía intravenosa) y los efectos por aquella vía son evidentes a los pocos minutos después de la ingestión.⁴¹

Una vez absorbidas, las benzodiazepinas pasan a la sangre y se combinan con las proteínas plasmáticas en la extensión del 80 a 99% para los distintos compuestos.⁴¹

Metabolismo.

La transformación metabólica a metabolitos más hidrosolubles es necesaria para la depuración de sedantes hipnóticos del cuerpo. Los sistemas enzimáticos microsomales que metabolizan fármacos en el hígado son de gran importancia. Debido a que pocos sedantes hipnóticos se excretan sin cambios, la vida media de eliminación depende principalmente de la velocidad de su transformación metabólica.^{18, 24}

Existe también grandes diferencias entre las distintas benzodiazepinas en cuanto a la velocidad en que se metabolizan (en hígado) y se eliminan (en orina). Por ejemplo, la "vida media" (tiempo que pasa hasta que la concentración plasmática disminuye a la mitad del valor inicial después de una sola dosis) del triazolam (Halcion) es solamente de 2-5 horas, mientras que la vida media del diazepam es de 20-100 horas, y la de un metabolito activo del diazepam (desmetildiazepam) es de 36-200 horas. Esto significa que la mitad de los productos activos del diazepam permanecen en la corriente sanguínea hasta 200 horas después de la administración de una sola dosis. De todos modos, está claro que si la dosis diaria se repite, el producto se acumula y la concentración en la sangre puede llegar a ser muy alta, especialmente en los tejidos grasos.^{15, 18}

Eliminación.

Los metabolitos hidrosolubles de las benzodicepinas y otros hipnosedantes se eliminan principalmente por el riñón. Solo pequeñas trazas de benzodicepinas sin modificar se encuentran en la orina.^{15, 18}

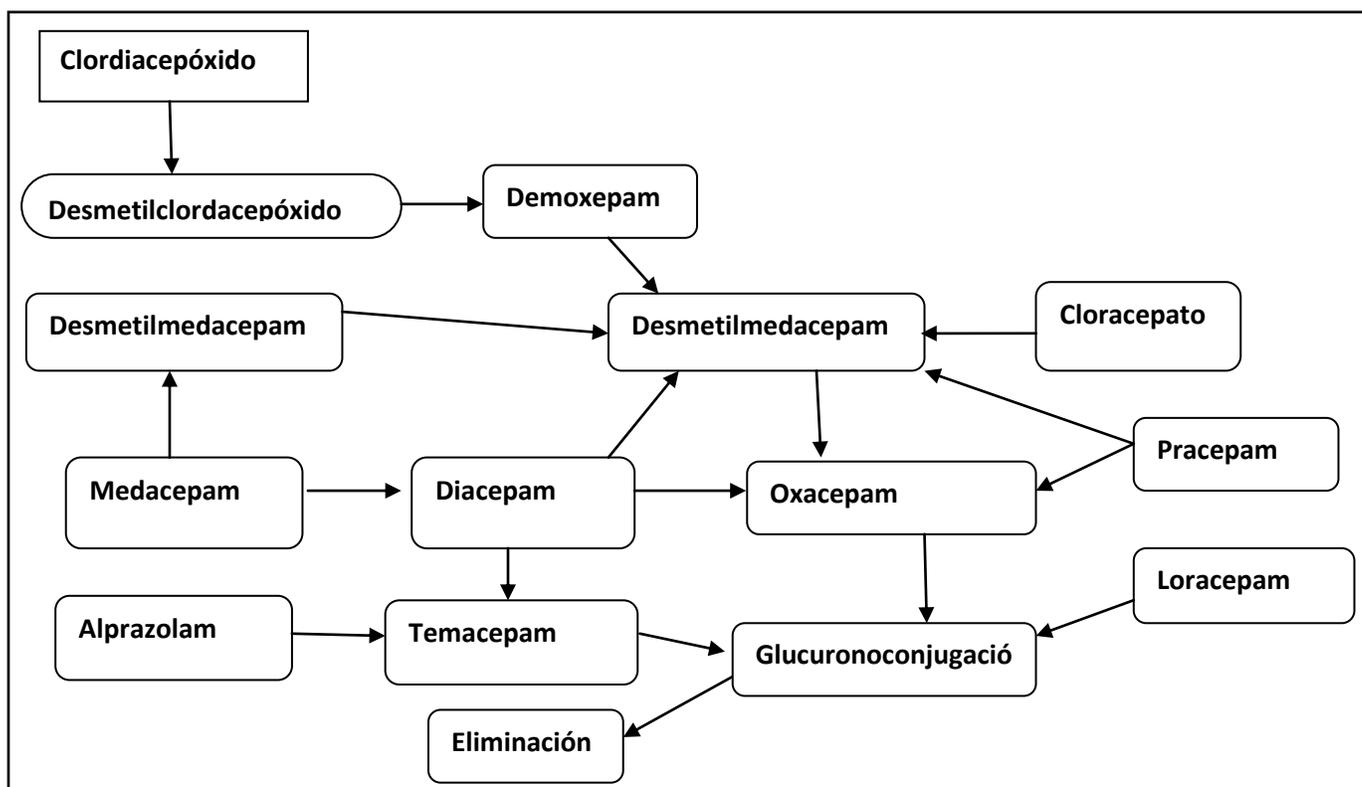


Figura 15. Ruta de eliminación de Benzodicepinas.

a) Mecanismo de acción:

Las benzodicepinas son agentes depresores del sistema nervioso central, más selectivos que otras drogas como los barbitúricos, que actúan particularmente sobre el sistema límbico, comparten estructura química similar y tienen gran afinidad con el complejo de receptores benzodiazepínicos. Son agonistas completos a nivel de su receptor celular en la producción de propiedades sedantes y ansiolíticas.³⁹

Algunos compuestos tienen acciones intermedias entre un agonista completo y un antagonista completo y se denominan agonistas o antagonistas parciales. El interés en los agonistas parciales del receptor benzodiazepínico radica en que con ellos no ocurre un efecto completo de tolerancia con el uso crónico, es decir, dichos agonistas parciales muestran propiedades ansiolíticas con una reducida cantidad de sedación y menores problemas con dependencia y trastornos de abstinencia.^{39, 42}

Las benzodiazepinas se unen en la interface de las subunidades α y γ del receptor GABA_A, el cual tiene un total de 14 variantes de sus 4 subunidades. La unión de una benzodiazepina al receptor GABA requiere también que las unidades α del receptor GABA_A (es decir, α_1 , α_2 , α_3 y α_5) contengan un residuo aminoácido de histidina. Por esta razón las benzodiazepinas no muestran afinidad por las subunidades α_4 y α_6 del receptor GABA_A que contienen arginina en vez de histidina. Otras regiones del receptor GABA_A liga a neuroesteroides, barbitúricos y ciertos anestésicos. Los receptores GABA_B asociados a proteína G no son alteradas por las benzodiazepinas.^{7, 15 y 22}

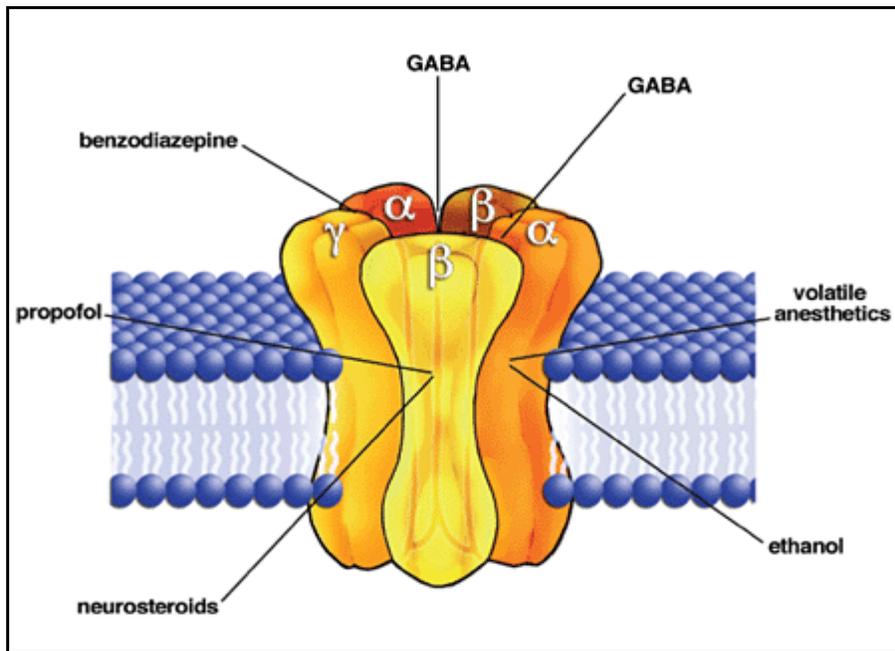


Figura 16.- Sitios de unión subunidades α

Para que los receptores GABA_A respondan a la acción de las benzodiazepinas, necesitan tener tanto una subunidad α como una subunidad γ , puesto que las benzodiazepinas se unen en la interface de ambas subunidades. Una vez ligadas, las benzodiazepinas cierran al receptor en una configuración que le da al neurotransmisor GABA una mayor afinidad por el receptor, aumentando la frecuencia de apertura del asociado canal iónico de cloro e hiperpolarizando la membrana celular. Esto potencia el efecto inhibitorio del GABA, produciendo efectos sedativos y ansiolíticos. Cada benzodiazepina tiene una afinidad diferente por el receptor GABA_A con sus subunidades. Por ejemplo, las benzodiazepinas con alta afinidad a nivel de la subunidad α_1 se asocian con sedación, mientras que los que tienen una mayor afinidad por los receptores que contengan la subunidad α_2 y/o α_3 tienen una buena actividad anti-ansiedad. Las benzodiazepinas también se unen a la membrana de las células gliales.^{7, 22}

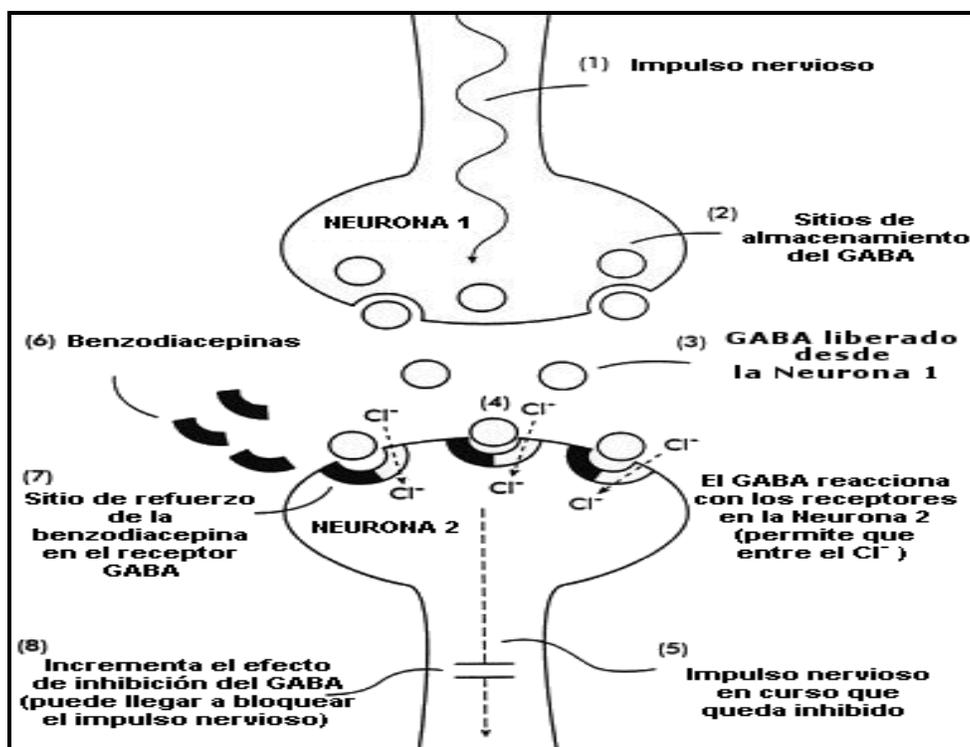


Figura 17. Bloqueo del impulso nervioso

- (1) Impulso nervioso que hace que el GABA sea liberado de los sitios en que está almacenado en la neurona 1.
- (2) Impulso nervioso que hace que el GABA sea liberado de los sitios en que está almacenado en la neurona 1.
- (3) El GABA liberado en el espacio interneuronal.
- (4) El GABA reacciona con los receptores de la neurona 2; la reacción permite la entrada de los iones de cloruro (Cl⁻) en la neurona.
- (5) Este efecto inhibe o detiene el progreso del impulso nervioso.
- (6,7) Las benzodiacepinas reaccionan con el sitio de refuerzo de los receptores GABA.
- (8) Esta acción aumenta los efectos inhibitorios del GABA; el impulso nervioso en curso puede quedar bloqueado completamente.

A dosis hipnóticas, las benzodiacepinas no tienen efectos sobre la respiración en individuos sanos. En pacientes con enfermedades pulmonares como las enfermedades obstructivas, a grandes dosis de benzodiacepinas, como las usadas para las endoscopias, se nota una leve depresión de la ventilación alveolar produciendo acidosis respiratoria a expensas de una hipoxia y no una hipercapnia. Más aún, las dosis leves de benzodiacepinas a menudo empeoran trastornos respiratorios nocturnos.^{16, 38}

b) Farmacocinética

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

1. Reacción que modifica o remueve el sustituyente que por lo general se encuentra en la posición 1 ó 2 del anillo de diazepina.
- 2.
3. Reacción de hidroxilación en la posición 3 que produce el metabolito activo.
4. Reacción de conjugación, principalmente con ácido glucurónico. La semivida de eliminación varía grandemente entre un individuo y el otro, especialmente entre pacientes de la tercera edad.^{40, 41}

Atendiendo a la farmacocinética de las benzodiazepinas, cabe destacar que se metabolizan intensamente en el hígado y al estar disminuido el efecto de primer paso hepático, se incrementa la biodisponibilidad de estos fármacos de alta extracción hepática, por lo cual aumenta su toxicidad; es necesario tener en cuenta, además, que utilizan reacciones fase I para su metabolismo (oxidación-reducción-hidrólisis), enlentecidas en las personas mayores y ocasionan, por tanto, mayor duración de sus efectos. Con excepción del oxazepam y el lorazepam, las benzodiazepinas se convierten en metabolitos activos, de modo que crece su tiempo de vida media y se altera la vida media biológica real de estas. Aunque tienen un gran margen de seguridad, en una población de riesgo hay que tener precaución por la mayor incidencia de efectos secundarios que ocasionan.⁴³

Las benzodiazepinas se diferencian en su farmacocinética, lo cual constituye la característica clínica más relevante para su elección. Pueden clasificarse según su semivida de eliminación plasmática en cuatro grupos.

- Compuestos de duración ultracorta (semivida menor de 6 horas).
- Compuestos de duración corta (semivida menor de 12 horas).
- Compuestos intermedios (semivida entre 12 y 24 horas).
- Compuestos de acción larga (semivida mayor de 24 horas).

Los compuestos de acción corta tienen mejores resultados como hipnóticos, mientras que los de larga duración se prefieren por sus efectos ansiolíticos. Si se tiene como objetivo lograr un efecto ansiolítico se puede recomendar una benzodiazepina de vida media intermedia a larga en dosis única. Cuando se busca un efecto hipnótico se puede emplear una de absorción rápida y eliminación lenta (diazepam) una o dos horas antes de dormir.⁴⁴

Tanto el clonazepam como el diazepam son drogas con una semivida de eliminación prolongada (más de 24 horas). La larga permanencia de las benzodicepinas en los tejidos puede representar un problema. El diazepam, por ejemplo, puede alcanzar semividas de eliminación superiores a las 100 horas. Incluso, en caso de perfecto funcionamiento visceral, muchas benzodicepinas se transforman en dimetildiazepam, que posee una semivida de 70 horas. En particular, en caso de embarazo, aunque se interrumpa el uso, la concentración de la droga en plasma seguirá siendo elevada por varias semanas después de la concepción.^{44,45}

Vías de administración: Puede ser por vía oral y algunas de ellas por vía intramuscular e intravenosa.^{38,39}

Tabla 5. Propiedades de algunas Benzodicepinas

Benzodicepinas ^v	Vida media (en horas) ⁱ [metabolito activo]	Objetivo de comercialización ⁱⁱ	Dosis oral equivalente aproximada (en mg) ⁱⁱⁱ
Alprazolam (Xanax, Alplax)	6-12	a	0.5
Bromazepam (Lexotanil)	10-20	a	5-6
Clordiazepóxido (Librium)	5-30 [36-200]	a	25
Clobazam (Frisium)	12-60	a,e	20
Clonazepam (Clonopin, Rivotril)	18-50	a,e	0.5
Clorazepate (Tranxene, Nansius)	[36-200]	a	15
Diazepam (Valium)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam (ProSom)	10-24	h	1-2
Flunitrazepam (Rohipnol)	18-26 [36-200]	h	1
Flurazepam (Dalmane)	[40-250]	h	15-30
Halazepam (Paxipam, Alapryl)	[30-100]	a	20
Ketazolam (Anxon)	30-100 [36-200]	a	15-30
Loprazolam (Somnovit)	6-12	h	1-2
Lorazepam (Ativan)	10-20	a	1
Lormetazepam (Noctamid, Loramet)	10-12	h	1-2
Medazepam (Nobrium)	36-200	a	10
Nitrazepam (Mogadon)	15-38	h	10
Nordazepam (Nordaz)	36-200	a	10
Oxazepam (Serax, Serenid, Serepax)	4-15	a	20
Prazepam (Centrax)	[36-200]	a	10-20

Quazepam (Doral, Quiedorm)	25-100	h	20
Temazepam (Restoril, Normison)	8-22	H	20
Triazolam (Halcion)	2	H	0.5
Fármacos non-benzodiazepínicos con efectos similares^{IV, V}			
Zaleplon (Sonata)	2	H	20
Zolpidem (Ambien, Stilnoct)	2	H	20
Zopiclona (Zimovane, Imovane)	5-6	H	15

- I. Vida media: tiempo que pasa hasta que la concentración en la sangre disminuye a la mitad de su valor máximo después de una sola dosis. La vida media del metabolito activo está indicada entre corchetes. Este tiempo puede variar en forma considerable de un individuo a otro.
- II. Objetivo de comercialización: a pesar de que todas las benzodiazepinas ejercen una acción similar, generalmente se comercializan como ansiolíticos (a), como hipnóticos (h) o como anticonvulsivos (e).
- III. Estas equivalencias no coinciden con las que usan otros autores. Sin embargo, como ya se ha dicho, aunque puedan variar de un individuo a otro, están fundadas en la experiencia clínica.
- IV. Estos medicamentos son químicamente diferentes a las benzodiazepinas pero producen los mismos efectos en el organismo y funcionan a través de los mismos mecanismos.
- V. Todos estos medicamentos están indicados para ser usados solamente por períodos breves (2 - 4 semanas, como máximo).

Capítulo 7: Efectos fisiológicos y psicológico de las benzodiazepinas.

a) Efectos Fisiológicos.

La mayoría de los individuos que no son ansiosos no encuentran que los efectos de las benzodiazepinas sean reforzadores o placenteros y por consiguiente, las benzodiazepinas no suelen utilizarse con fines recreativos.³⁷

Las investigaciones sobre la dependencia de las benzodiazepinas pueden diferenciarse entre las que se focalizan en el abuso de dosis altas y las que se focalizan en el desarrollo de dependencia tras el uso crónico a dosis terapéuticas.³⁸

En general podemos clasificar los pacientes que desarrollan dependencia de benzodiazepinas en:

1. Politoxicómanos que también consumen benzodiazepinas.
2. Alcohólicos y pacientes que abusan de las benzodiazepinas que se les ha prescrito para el tratamiento de la ansiedad crónica o el insomnio.
3. Pacientes con depresión o trastornos de pánico a los que se les ha prescrito dosis altas de benzodiazepinas durante períodos de tiempo prolongados.

1) Los politoxicómanos pueden tomar benzodiazepinas para mejorar los efectos adversos de la cocaína, como automedicación del síndrome de abstinencia de la heroína o del alcohol, para aumentar los efectos de la metadona, para "colocarse" cuando no disponen de otras drogas. Rara vez las benzodiazepinas son sus drogas preferidas. Incluso aunque el uso que realizan de las benzodiazepinas no pueda calificarse como "abuso" desde el punto de vista de los criterios del DSM-IV, suele decirse que estos individuos abusan de las benzodiazepinas puesto que su consumo se realiza fuera del contexto del tratamiento médico y es parte del patrón de policonsumo de drogas. Además, las benzodiazepinas suelen obtenerse en el mercado ilegal.⁴⁰

2) Los alcohólicos y los pacientes abusadores que reciben tratamiento por ansiedad crónica o por insomnio, son los candidatos más importantes a desarrollar dependencia de benzodiazepinas. Pueden recibir benzodiazepinas por períodos de tiempo prolongados y pueden estar biológicamente predispuestos a desarrollar dependencia de las benzodiazepinas, puesto que en estos sujetos los efectos subjetivos de las benzodiazepinas pueden ser diferentes.^{20,41}

3) Los pacientes con depresión o trastornos de pánico pueden seguir tratamiento con benzodiazepinas a dosis altas durante períodos de tiempo prolongados.⁴¹

Algunos de estos pacientes desarrollaran dependencia de las benzodiazepinas que, en este contexto, no es exactamente lo mismo que el trastorno por abuso/dependencia de benzodiazepinas.²⁰

Síndrome de abstinencia de Benzodiazepinas

Los primeros trabajos sobre los síndromes de abstinencia de las benzodiazepinas sugerían que estos efectos ocurrían a dosis altas, y que estos síndromes eran muy poco frecuentes en los pacientes que

estaban recibiendo dosis terapéuticas. Sin embargo estudios posteriores indicaron que también podían ocurrir en pacientes que estaban recibiendo dosis terapéuticas de algunas benzodiazepinas y que la incidencia de éstos varía entre el 5% y el 35% en pacientes en tratamiento con benzodiazepinas por lo menos durante un mes. Así pues actualmente se acepta que el consumo crónico de benzodiazepinas puede producir dependencia física y aparición de un síndrome de abstinencia, tanto tras el uso a dosis superiores a las terapéuticas, como tras el uso a dosis terapéuticas durante un tiempo prolongado.²⁰

Factores de riesgo

En terapéutica disponemos de más de 40 benzodiazepinas diferentes. De las 15 de mayor utilización (alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, diazepam, flunitrazepam - que ha sido objeto de tráfico ilícito para ser utilizado por los toxicómanos en asociación con el alcohol - , flurazepam, lorazepam, lormetazepam, midazolam, nitrazepam, oxazepam, temazepam, triazolam), se han descrito efectos tras la retirada de su uso crónico en todas ellas, excepto con el midazolam que suele usarse sólo de forma aguda o subaguda. En la actualidad no está claro cuáles son los componentes individuales que se asocian más con los efectos de retirada. Probablemente las benzodiazepinas de vida media corta se asocian más con estos efectos debido a sus características farmacocinéticas: en una pauta de una dosis diaria, los niveles de estos componentes es más probable que disminuyan hasta concentraciones indetectables. Por el contrario las benzodiazepinas de vida media larga como el diazepam y el flurazepam se asocian con menos probabilidad con efectos de retirada debido a sus niveles prolongados del fármaco primario o sus metabolitos activos. El alprazolam es la benzodiazepina que presenta más síndromes de retirada, aunque tales efectos se deben más a la dosis y la duración que a efectos específicos del alprazolam. Por otra parte algunos investigadores han sugerido que las benzodiazepinas de elevada potencia se asocian con mayor probabilidad con efectos de retirada probablemente debido a una elevada afinidad del receptor, aunque las evidencias neuroquímicas no apoyan esta hipótesis.^{20, 35}

b) Efectos Psicológicos.

Todas las benzodiazepinas pueden provocar dependencia psicológica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia de instauración lenta tras la supresión del fármaco, que es más intenso mientras mayores hayan sido las dosis utilizadas y más prolongadas el tiempo de tratamiento. El cuadro se asemeja a una recaída del estado ansioso original. Producen tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes apreciándose mejor cuando se dan dosis altas durante un tiempo prolongado. Las de eliminación rápida tienen mayor tendencia a producir dependencia o fenómenos de rebote (ansiedad, insomnio) al suspender el tratamiento; las de eliminación lenta producen más sedación diurna; las de larga duración (nitrazepam), tienen efectos colaterales que pueden persistir durante todo el día y las de duración intermedia (temazepam), poseen menos efectos duraderos al día siguiente de su administración.^{14, 53}

La difenilhidantoína y el fenobarbital inducen el metabolismo del diazepam. Los fenómenos de desinhibición (euforia) así como los de depresión se potencian por el alcohol, antihistamínicos, barbitúricos y opioides. La sobredosificación de benzodiazepinas generalmente se manifiesta por diferentes grados de depresión del sistema nervioso central, que va desde la somnolencia hasta el coma.

Son las sustancias que más se usan en un intento suicida. La inmensa mayoría de los suicidas no ponen en peligro su vida, en cambio, los niños son particularmente sensibles.⁵⁵

Con el fin de evitar o reducir la dependencia provocada por las benzodiazepinas, se deben indicar dosis mínimas eficaces, así como cursos cortos e intermitentes de tratamiento. Se debe informar al paciente que de 2-3 semanas de tratamiento se debe conseguir la eliminación total de los síntomas, pues no se reciben beneficios adicionales al prolongar el tratamiento.³¹

c) Aplicaciones terapéuticas.

La familia de las benzodiazepinas incluye una gran cantidad de moléculas que comparten ciertas propiedades; terapéuticamente, se les han asignado usos específicos, de acuerdo con las ventajas relativas que puedan mostrar unas en relación con otras.

- Ansiolíticos, hipnóticos, sedantes, anticonvulsivantes, estado epiléptico, relajantes musculares, cuidados intensivos.
- Medicación preanestésica e inducción anestésica, para tratar el alcoholismo, los síntomas agudos de abstinencia, preeclampsia y eclampsia.^{6, 56}

Efectos ansiolíticos

Tienen un consumo elevado, por la inmediatez de la respuesta en comparación con otros fármacos ansiolíticos.³³

En personas sanas y con dosis adecuadas no alteran la realización de ejercicios físicos y mentales; en pacientes con ansiedad, alivian la tensión subjetiva y síntomas objetivos (sudor, taquicardia, síntomas digestivos).³³

Las benzodiazepinas poseen propiedades ansiolíticas y pueden ser usadas para el control temporal de la ansiedad grave. Un panel internacional de expertos en la farmacoterapia de la ansiedad y la depresión definieron al uso de las benzodiazepinas, especialmente en combinación con antidepresivos, como las principales drogas en la terapia de los trastornos de la ansiedad. Los médicos suelen ser los que inician la prescripción de estos fármacos y luego el paciente continúa con patrones de uso y automedicación, olvidando que estos medicamentos poseen el riesgo de crear dependencia, tolerancia y posibilidad de inducir síntomas de abstinencia.^{20, 21, 35}

Algunas de las usadas como ansiolíticos son: alprazolam, bromazepam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepate, diazepam, lorazepam, medazepam, nordazepam, oxazepam y el prazepam. Entre estas, el clonazepam tiene un perfil muy eficaz en el tratamiento de trastornos de pánico o ansiedad generalizada, además del uso tradicional como anticonvulsivo. El hecho de que sus propiedades hipnóticas, miorelajantes y amnésicas sean relativamente más débiles que entre las otras benzodiazepinas, le confiere un perfil de efectos secundarios mejor tolerado cuando se utiliza como ansiolítico o anticonvulsivo.³⁵

Efecto hipnótico

Un agente hipnótico ideal sería aquel que inicia su acción con rapidez a la hora de dormir, que tenga una acción sostenida para facilitar el sueño toda la noche y ninguna acción residual a la mañana siguiente. El insomnio vespertino es por lo general ansioso y el matutino es depresivo, por lo que el médico debe tomar en cuenta el tratamiento para la ansiedad y la depresión.³⁵

Teniendo en cuenta sus fuertes efectos sedativos, las benzodicepinas se usan como hipnóticos y, a menudo, algunas se prescriben para el tratamiento del insomnio, debido a que modifican la arquitectura normal del sueño. La mayoría de las benzodicepinas provocan acciones muy similares sobre el sueño, sin variaciones significativas en su eficacia, y causan una sensación de sueño profundo y reparador. En general, cabe destacar que disminuyen la latencia del sueño y el número de despertares, por lo que aumenta el tiempo total de este.⁵³

Sedantes

Se pueden aprovechar los efectos de las benzodicepinas antes de los procedimientos quirúrgicos, especialmente en quienes se presenten con ansiedad. Por lo general, se administran 2 horas antes de la cirugía, lo cual alivia la ansiedad y al producirse amnesia ayuda a olvidar la incomodidad previa a la operación. El lorazepam puede ser usado también antes de realizarse algún procedimiento odontológico.^{35, 36}

Anticonvulsivos y estados epilépticos

Poseen acción anticonvulsivante generalizada, son útiles frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos, convulsiones febriles, síndrome de abstinencia al alcohol y barbitúricos. Algunas como el diazepam son eficaces en determinados tipos de epilepsia, específicamente en las crisis de ausencias y para revertir el estado epiléptico. Para esta acción se requieren altas concentraciones cerebrales (diazepam muy liposoluble). Su eficacia es similar a la de los barbitúricos, pero al tener un índice terapéutico más favorable su empleo es más seguro.⁵⁵

Entre las benzodicepinas más frecuentemente usadas para controlar las epilepsias se encuentran el diazepam y lorazepam el cual tiene un efecto anticonvulsivo más prolongado. A pesar de ser el diazepam altamente liposoluble, tiene una gran afinidad proteica, por lo que su fracción no unida a las proteínas tiene un gran volumen de distribución, lo que equivale en el estado epiléptico a una duración de acción de solo 20-30 minutos. Otros anticonvulsivos incluyen el clobazam, clonazepam, corazepate y el midazolam.^{35, 40}

Relajante muscular

Poseen propiedades relajantes sobre los músculos, por lo que son útiles en el control de espasmos musculares como en el caso del tétanos, otros trastornos espásticos, así como en la disfunción temporomandibular, debido a que provoca relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos.

Esta acción la ejercen sobre el sistema nervioso central (no en la placa neuromuscular ni el músculo esquelético).^{35, 36, 40}

Usos en cuidados intensivos

En las Unidades de Cuidados Intensivos, las benzodiazepinas pueden resultar muy útiles para tratar a los pacientes que reciben ventilación mecánica o en aquellos con dolor intenso, aunque deben usarse con precaución por la posibilidad de depresión respiratoria en algunos casos. Para sedación en los procesos ligeramente dolorosos se utiliza el midazolam, por vía endovenosa, debido a su corta semivida.³⁷

d) Usos no terapéuticos.

Estos fármacos se usan recreacionalmente en la activación de las vías de gratificación dopaminérgicas del sistema nervioso central.²⁰

Quienes abusan de estos, desarrollan un alto grado de tolerancia, así como subidas en escaladas de las dosis a niveles muy elevados. Su uso prolongado tiene el potencial de crear dependencia física y psicológica, además de añadir un riesgo de serios síntomas de abstinencia. La tolerancia y la dependencia de las benzodiazepinas se crean con rapidez entre quienes las consumen, pues demuestran síntomas de abstinencia en tan solo 3 semanas de uso continuo.⁴⁰

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

Los efectos indeseables que pueden aparecer con el uso o administración de benzodiazepinas incluyen: somnolencia, sedación, ataxia, disartria, disminución de las habilidades psicomotoras, confusión, astenia muscular, amnesia anterógrada, vértigo, malestar estomacal, visión borrosa y otros cambios en esta, dolor de cabeza, confusión, depresión, trastornos de la coordinación y del ritmo cardíaco, temblor, debilidad, efecto resaca (tambaleos) sueños inusuales o pesadillas, dolor de pecho, ictericia, reacciones paradójicas, tolerancia cruzada (alcohol). En ocasiones pueden producir conducta agresiva y hostil, o un estado inicial de nerviosismo antes de que se establezca el efecto ansiolítico o sedante. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad, y por vía endovenosa rápida, hipotensión y depresión respiratoria.^{13, 18, 21}

Precauciones

- El peligro de depresión respiratoria aumenta si se combina con otros depresores del sistema nervioso central (alcohol, barbitúricos, anestésicos y opiáceos).
- Deben evitarse en el primer trimestre del embarazo.
- En ancianos y pacientes con problemas hepáticos graves, los efectos indeseables son más frecuentes, por lo cual deben utilizarse benzodiazepinas de eliminación rápida. Puede observarse aumento del riesgo de caídas y fracturas del cuello del fémur, así como reacciones paradójicas (excitación) y, ocasionalmente, alucinaciones.^{18, 35}

Sobredosis

La sobredosis de benzodiazepinas, en particular cuando se combinan con alcohol u opio, puede llevar a un estado de coma.¹⁷

El antídoto para todas las benzodiazepinas es el flumazenilo, el cual, ocasionalmente, se usa de modo empírico en pacientes que se presentan a una sala de emergencia por pérdida de la conciencia inexplicada. Debe ser administrado por un personal médico entrenado para ello, pues el uso adecuado

en situaciones de sobredosis puede reducir la probabilidad de que el paciente sea admitido a una unidad de cuidados intensivos.^{38,39}

Capítulo 8: Determinación de benzodicepinas y sus principales metabolitos en fluidos biológicos.

La determinación en fluidos biológicos es requerida para los estudios farmacocinéticos y de bioaccesibilidad, para determinar los niveles de sobredosis o screening de drogas de abuso. Las mediciones se enfocan a determinar la concentración de la droga libre, que es la forma activa metabólicamente.⁵⁷

Los metabolitos hidrosolubles de las benzodicepinas y otros hipnosedantes se eliminan principalmente por el riñón. Solo pequeñas trazas de benzodicepinas sin modificar se encuentran en la orina.²⁰

Generalmente se utilizan inmunoensayos para realizar los primeros análisis en hospitales, centros de rehabilitación y/o laboratorios de "respuesta rápida", pero estos ensayos sólo permiten detectar un grupo limitado de sustancias a bajas concentraciones.^{39,57}

Una variación interesante es la que ofrece la cromatografía líquida (CL) en combinación con la espectrometría de masa (EM) de ionización a presión atmosférica (IPA) (CL/IPA-EM) (en inglés: atmospheric pressure ionization-mass spectrometry: API-MS).⁵⁷

Los métodos CL-EM, entre ellos EM con ionización en electrospray (electrospray ionization: ESI) se usan para análisis general (screening), confirmación y cuantificación de 16 drogas comúnmente prescritas en muestras de sangre total de conductores de autos bajo sospecha de haber consumido alguna de esas drogas. Estos métodos sirven para: benzodiazepinas, zopiclona, zolpidem, metadona, dextro-propoxifeno, carisprodol, meprobamato, carbamazepina y fenobarbital. La preparación de la muestra se hace por extracción líquido-líquido y la separación en una columna C18. Para el análisis general, se usó el ión molecular para detectar todas estas drogas, mientras que para identificarlas se usaron el ión molecular y los fragmentos.⁵⁷

Los límites de cuantificación encontrados fueron significativamente más bajos que aquellos obtenidos mediante métodos convencionales, por ejemplo, el límite de cuantificación para el flunitrazepam es de 0,003 μM . Los métodos HPLC-EM se usaron para analizar varios cientos de muestras de sangre entera de conductores bajo sospecha de consumo de alguna droga, encontrándose que requieren menor preparación de la muestra, menor tiempo de análisis total y también límites de cuantificación significativamente menores.^{57,58}

Sin embargo, a diferencia de HPLC-EM, la cromatografía gas-líquido capilar (CGC, CGL o directamente CG) sigue siendo un método accesible, sencillo, menos costoso y de alta reproducibilidad para ser usado en la búsqueda de drogas de abuso en fluidos corporales, en laboratorios clínicos y forenses sin demasiada experiencia en el tema.^{57,58}

a) Preparación de las muestras.

Comúnmente se usa la extracción líquido-líquido para el análisis por GC/MS (Cromatografía de Gases acoplada a la Espectrofotometría de Masas) para este método se omite el paso de derivación de la muestra final en la fase móvil en la Cromatografía de Líquidos, prefiriendo que el solvente sea volátil para la inyección en la Cromatografía de Gases (CG), la CG capilar se usa comúnmente en análisis de rutina en los laboratorios. Independientemente de la resolución de los cromatógrafos modernos, la preparación de la muestra es aún un paso vital del proceso analítico ya que asegura que las muestras sean adecuadas para la determinación cromatográfica.⁴⁹

Las técnicas actualmente usadas dependen del estado de agregación de la muestra a ser analizada y de la naturaleza de los analitos (ejemplo, volatilidad y estabilidad térmica). Entonces, en la aplicación de CG-EM a drogas de abuso y otras drogas en fluidos corporales, es de fundamental importancia la preparación y/o la concentración de la muestra, y más aún el método elegido para hacerlo, que tiene que ser preciso y reproducible.⁴⁸

Los fluidos biológicos pueden considerarse entre las muestras más complejas debido a la gran cantidad de compuestos desconocidos que pueden contener. En consecuencia, generalmente requieren la implementación de todos los pasos de un pretratamiento.⁵⁸

Los sistemas de flujo continuo, de baja presión, incorporando extracción en fase sólida SPE, permiten el procesado directo de muestras no-tratadas dentro de matrices simples, tales como agua u orina, y algunas muestras sólidas tales como suelos incluyendo pasos adicionales de pretratamiento. Para las muestras más complejas (ejemplo: alimentos, suero, plasma, etc.), se requiere poco tratamiento (extracción líquido-líquido, precipitación de proteínas) antes de CF-SPE. La mayor ventaja de esto es la menor participación humana en las operaciones preliminares al proceso analítico, las cuales están, además, muy simplificadas.^{43, 48 y 58}

El análisis de drogas es una parte importante del trabajo toxicológico. La orina, en particular, es una excelente muestra a usar para este propósito porque casi todas las drogas o sus metabolitos son excretados y concentrados en orina.⁴⁴

b) Determinación en sangre.

A continuación se muestra el diagrama con los pasos para la determinación de benzodicepinas en una muestra de sangre.

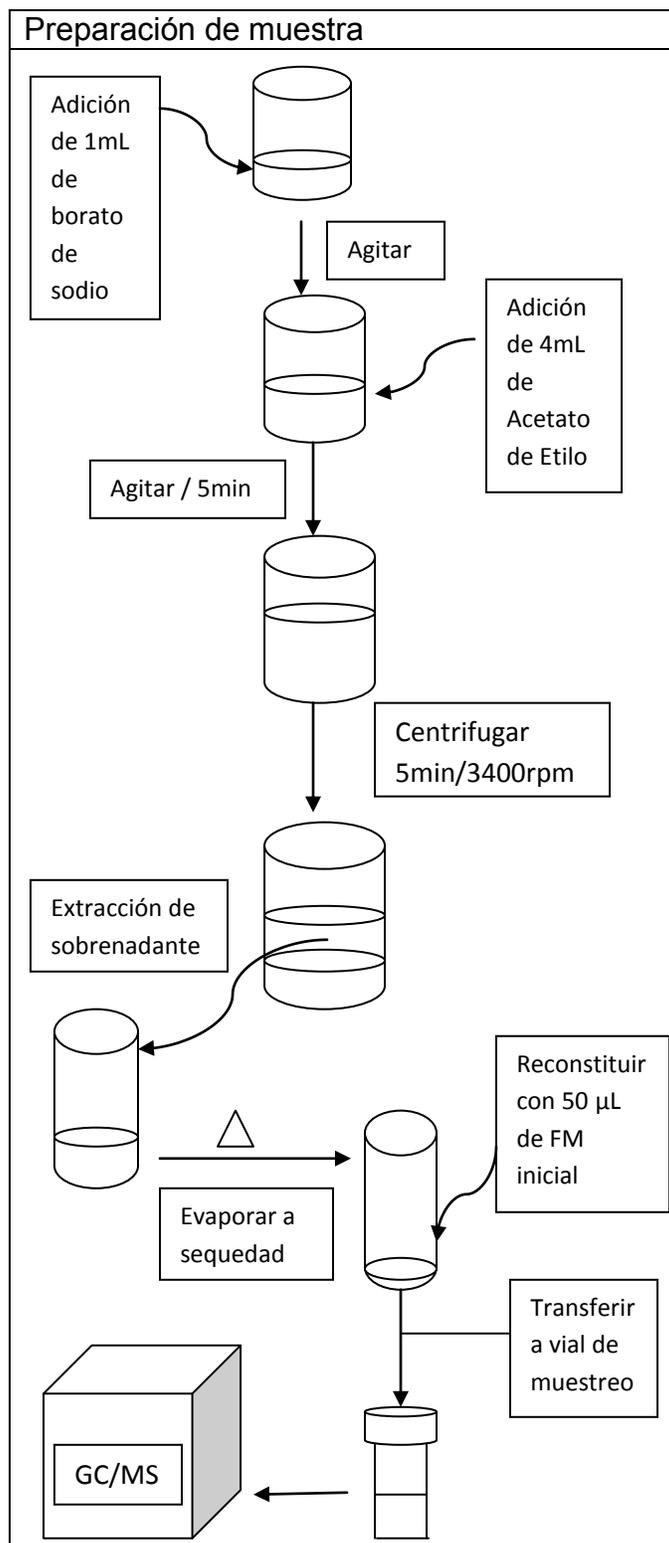


Figura 18. Determinación de benzodicepinas en sangre.⁴⁴

Ventajas: Corto tiempo de detección, Droga madre, Orientación causa-efecto.

Inconvenientes: Extracción cruenta, Corto tiempo de detección, Concentración muy baja, Procedencia.

Comentario: debido a la diversidad estructural de las 1,4 benzodiazepinas es difícil una situación de rutina analítica pues presentan diferentes respuestas (distintos niveles plasmáticos útiles, por razones químicas o de sensibilidad).

En los test de confirmación con extractos sin derivatizar por GC-MASS, no se observan picos para todas las muestras.

c) Determinación en Orina.

Ventajas: fácil obtención, mayor cantidad, concentración mayor, metabolitos droga madre, metabolitos específicos, mayor tiempo de detección.

Inconvenientes: manipulación fraudulenta, no drogas madre, no valoración de consumo, no grado de afectación.

Permanencia de benzodiazepinas en orina.

El tiempo depende de: peso del individuo, cantidad de droga administrada, frecuencia, funcionamiento hepático, capacidad de absorción y eliminación.

d) Determinación en otros fluidos biológicos

Humor vítreo: extracción fácil, muestra muy limpia, concentraciones bajas, metabolitos específicos.

Vísceras: muestra de autopsia, presencia de metabolitos, valoración del consumo (estómago).

valoración grado de afectación, valoración tiempo transcurrido.

Muestras alternativas: saliva y sudor (muestras no de rutina).

V. Resultados.

La Organización Mundial de la Salud reporta que en la actualidad 70 millones de personas que sufren dependencia al alcohol.

En México la Secretaría de Salud informa que el etanol, el tabaco y otras drogas (cocaína, anfetaminas, marihuana, alucinógenos y opioides) en algunas ciudades del país como Tijuana, Cuernavaca, Guadalajara, Monterrey y Ciudad de México, por cada 10 hombres que beben, ocho mujeres lo hacen.

En México los índices señalan que hay un 8% de la población entre 15 a 65 años que han consumido alcohol lo que corresponde a 2, 880,000 individuos con dependencia al alcohol.

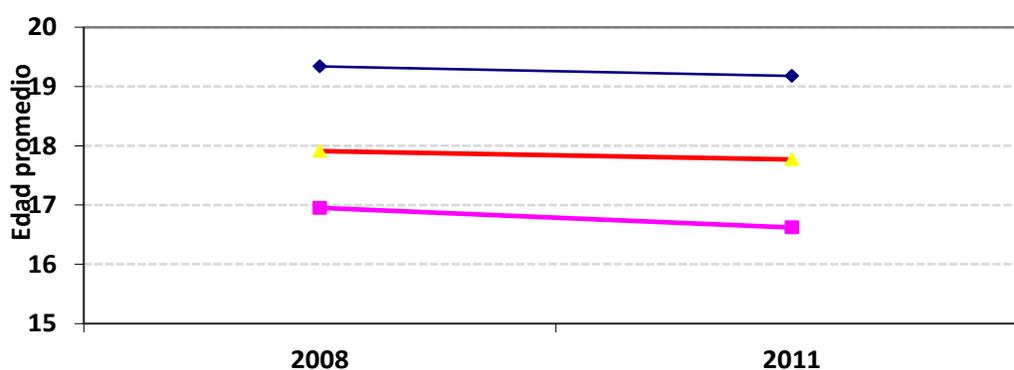


Figura 2. Tendencia de la edad de inicio de consumo de alcohol en población de 12 a 65 años.¹²



Esta figura señala la disminución en la edad promedio de iniciación al consumo de alcohol en un periodo de tiempo de tres años en ambos géneros.

Un estudio realizado por el SEMEFO en el año 2009 destacó la presencia de sustancias en los casos de aquellas personas que murieron de manera violenta o súbita.

Se contó con información de un total de 18,724 defunciones, de las cuales 4,562 (24.4%) ocurrieron bajo la influencia de algún tipo de sustancia.

De acuerdo a la investigación documental realizada, la asociación entre el consumo de sustancias psicoactivas y conductas delictivas están relacionadas con los efectos farmacológicos directos que ocasiona el consumo de etanol, la siguiente tabla muestra la estadística reportada en un periodo de 6 años por la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal.

Año	Violación	OTROS (agresiones de carácter sexual)	TOTAL
2003	1 316	2 026	3 342
2004	1 229	1 967	3 196
2005	1 185	1 807	2 992
2006	1 169	1 956	3 125
2007	1 343	2 197	3 540
2008	1 270	2 688	3 958

Tabla 6: Estadística de delitos sexuales (2003-2008).

El análisis de estos datos arroja información de consideración como la prevalencia de la problemática, el incremento de casos de agresión sexual, la tendencia en aumento de la respuesta ineficiente de las autoridades para prevenir y erradicar este desorden social.

Esta problemática justifica trabajos de investigación de carácter psico-social enfocados a prevenir este tipo de delitos.

la siguiente figura muestra el comportamiento de denuncias de Atentados al Pudor en el D.F. del año 2008- 2011.

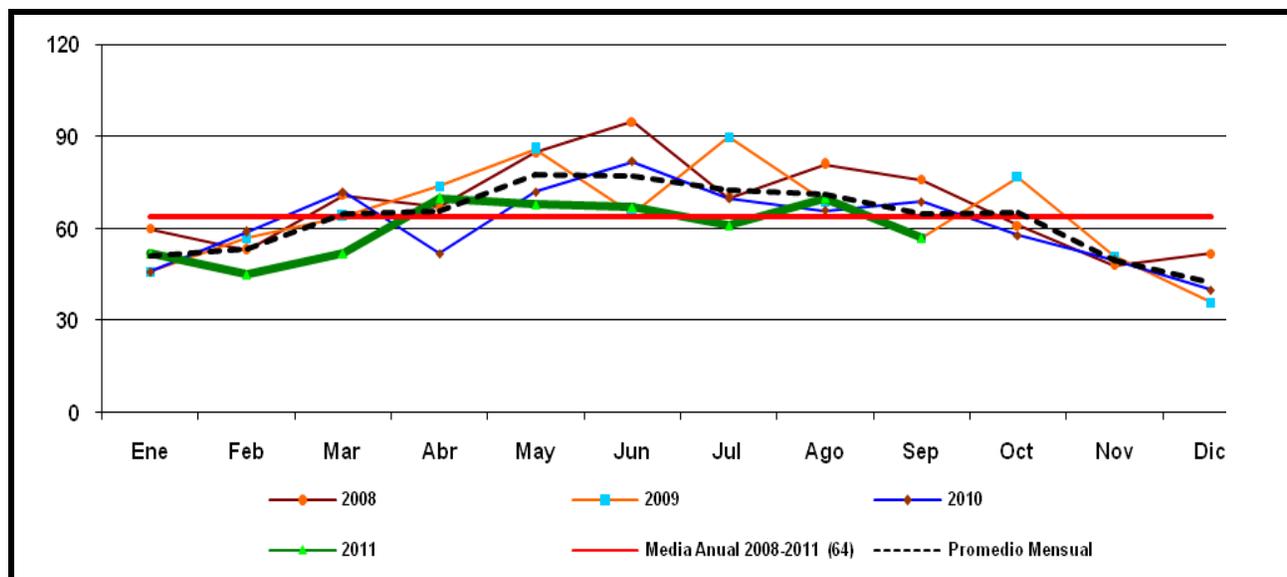


Figura 19. Representación de atentados al pudor año 2008-2011. Dirección General de Averiguaciones Previas, Procuraduría General de Justicia.⁵⁰

El consumo de etanol se relaciona con la tercera parte de todos los hechos delictivos y violentos, y entre el 20 al 25% de las muertes por accidentes, la conducta social de los individuos se deteriora por la ingesta de etanol, factor importante para la comisión de agresiones sexuales, robos y crímenes. El 75% de los delitos dolosos o culposos son cometidos bajo el influjo del alcohol.

Siendo que el beber es una conducta social aceptada, se considera como la ingesta de un veneno, a medida que es absorbido por el sistema circulatorio va afectando a nuestros órganos como a nuestro estado mental, perdiendo la inhibición y la coordinación motora, estas sensaciones son el resultado de reacciones químicas dentro del cerebro, especialmente en el cerebelo, la región cerebral responsable de la coordinación y el equilibrio, el alcohol causa una alteración química entre las neuronas, mientras en algunas sinapsis las señales discurren con fluidez en otras quedan bloqueadas y cuanto más se ingiere, más se afecta a la sinapsis.

Dicho esto, una de las conductas negativas a causa de la ingesta de etanol es el comportamiento agresivo sexual, se ha definido la violencia sexual como una epidemia silenciosa, es decir, lo que emerge al exterior no es sino una pequeña parte de la realidad ya que las víctimas que denuncian son solo un porcentaje mínimo.

Cuando se habla de víctimas se distinguen dos aspectos:

VÍCTIMAS	
* DE RIESGO	*VULNERABLES
- MUJER	- PSICOLÓGICA
- JOVEN	- BIOLÓGICA
- CONSUMIR ALCOHOL O DROGAS	
- SER DISCAPACITADA	

Figura 20. Aspectos de consideración en víctimas.

Ingesta de etanol, benzodiazepinas y comisión de delitos.

El estudio de la víctima de violación, en la actualidad la Procuraduría General de Justicia del Distrito Federal (PGJDF) cuenta con agencias especializadas para este tipo de delitos sexuales, los cuales se dispusieron en ubicación estratégica dentro de la ciudad y brindan servicios con personal capacitado para atender tanto a víctimas como victimarios de este delito.¹

Las alarmantes cifras y la permanente preocupación y denuncia del fenómeno por parte de organizaciones de mujeres han llevado a que se legisle al respecto y que se adopten medidas concretas, surgiendo la colaboración entre organismos de gobierno y no gubernamentales para enfrentar sus consecuencias y para prevenirlo.

En 1979 un grupo de mujeres creó el Centro de Apoyo a Mujeres Violadas, CAMVAC. Posteriormente, en 1984, nació el Colectivo de Lucha contra la Violencia hacia las Mujeres, COVAC y en 1989 se creó la Red Nacional contra la Violencia hacia las Mujeres, integrada por numerosos grupos que brindan apoyo a mujeres maltratadas o violadas. Estas instancias han sido fundamentales en los logros obtenidos a nivel institucional y legal.^{8, 13}

Definamos las variantes de delitos sexuales, en general se aceptan dos grandes grupos en las alteraciones de la función sexual:

1.- Alteraciones que modifican exclusivamente la cohabitación o cópula, esto es reacciones inadecuadas, impide gozar de manera satisfactoria el acto sexual, aunque fuera de esto la personalidad sea normal, son denominados trastornos y disfunciones sexuales.^{8, 13}

2.- Alteraciones que no afectan el organismo, pero conductas distintas a las habituales llamadas aberraciones o perversiones sexuales también denominadas parafilias o variantes sexuales.^{8, 13}

En la segunda alteración incide sobre la conducta humana, en este punto es donde hace intervención la medicina forense por casos de violación.^{2, 8}

Tabla 7. Estadísticas de atentados al pudor²

Atentados al Pudor													
Años	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Total
2008	60	53	71	67	85	95	70	81	76	61	48	52	819
2009	46	57	64	74	86	65	90	69	57	77	51	36	772
2010	46	59	72	52	72	82	70	66	69	58	50	40	736
2011	52	45	52	70	68	67	61	70	57	---	---	---	542
Promedio Mensual	51	54	65	66	78	77	73	72	65	65	50	43	717

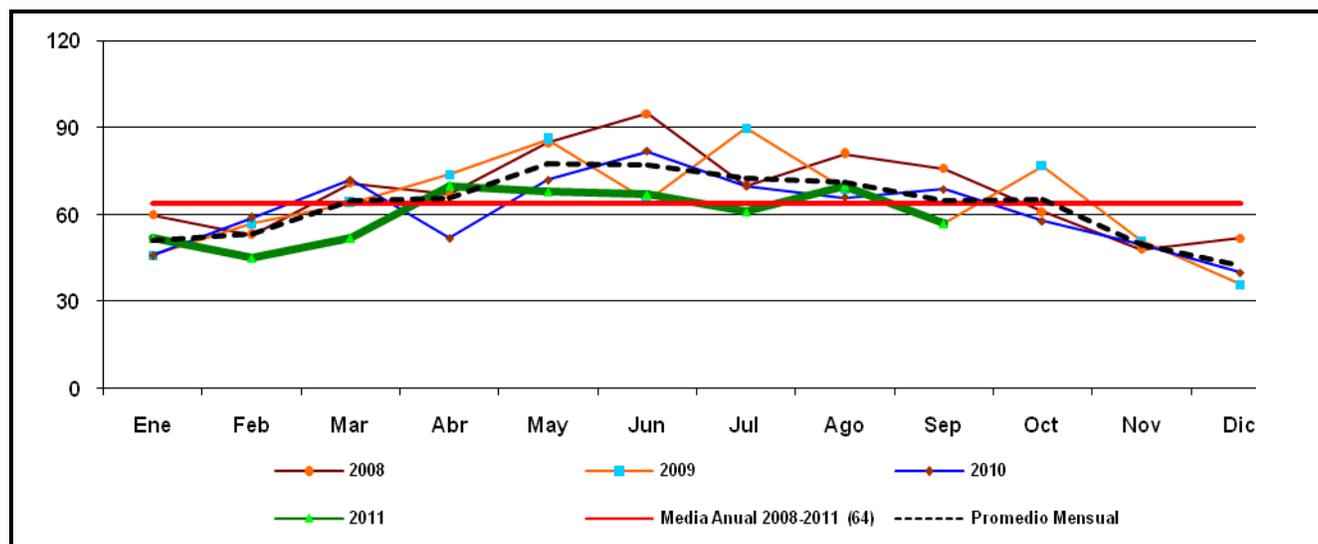


Figura 19. Representación de atentados al pudor año 2008-2011. Dirección General de Averiguaciones Previas, Procuraduría General de Justicia.⁵⁰

a) Etanol y delitos.

El etanol es considerado como puerta de entrada para el consumo de otras sustancias psicoactivas, siendo el consumo precoz de esta sustancia un factor que aumenta la probabilidad de usar otras sustancias adictivas con posterioridad.¹³

Entre los problemas asociados con el consumo de etanol están los accidentes de tránsito, considerados una importante causa de muerte y discapacidad entre los jóvenes. También se relaciona con muertes por asfixia, incendio, suicidio u homicidio, violencia, abuso sexual, comportamiento sexual de riesgo, vandalismo, asalto a mano armada, robos y daños a la propiedad.¹⁵

El consumo de etanol se relaciona con la tercera parte de todos los hechos delictivos y violentos y entre el 20% y el 25% de las muertes por accidentes. Además, estas consecuencias son peores en aquellos que comienzan a beber tempranamente.⁵⁰

Según la publicación Observatorio de Alcohol, Tabaco y Otras drogas de la Secretaria de Salud, el 54% de las muertes por accidentes de tránsito en el país ocurren entre jueves, viernes y sábado y están relacionadas con el consumo de alcohol. Otra de las consecuencias del alcoholismo “es la violencia intrafamiliar y el incremento en el número de suicidios”.³

La conducta social de los individuos se deteriora por la ingesta de etanol, factor importante para la comisión de agresiones sexuales, robos y crímenes. El 75% de los delitos dolosos o culposos se cometen bajo el influjo del alcohol. Cuando baja el índice de consumo de alcohol, baja la delincuencia, hay menos accidentes de tránsito, más tranquilidad y mayor seguridad en todos los ámbitos sociales. Así comprobado por las estadísticas en los países de primer mundo. Por tanto, el etanol se ha convertido en el enemigo público número uno de toda la sociedad mexicana.⁵²

El hallazgo continuo de la ingesta de etanol en los asesinatos, tanto en víctimas como asesinos no siempre supone problemas del alcoholismo. Es posible que el etanol se utilice para facilitar un asesinato premeditado o puede que desencadene comportamientos violentos en bares o en discusiones familiares en las que no se había previsto un final trágico. Existen datos que señalan un alto consumo de etanol en personas involucradas en delitos sexuales.⁸

Se sabe también que hasta un 10% de todas las muertes comprendidas entre los 16 y los 74 años y un 20% de todos los ingresos hospitalarios agudos están relacionados con el etanol. También se estima que el consumo de etanol se halla implicado en uno de cada tres accidentes (tráfico, domésticos, laborales). Los estilos de vida desfavorables suelen estar asociados y se observa un mayor consumo de tabaco u otras drogas entre las personas que abusan del etanol.⁶

De acuerdo el Servicio Médico Forense durante el 2002 se practicó un total de 6 mil 606 necropsias, 35 por ciento de los casos de muerte violenta se detectó la presencia de alcohol etílico en la sangre de las víctimas.³²

Para efectos legales se define *intoxicación alcohólica* como una alcoholemia de 0.8 a 1 g/L, si bien se ha comprobado que los cambios de comportamiento psicomotores y cognitivos aparecen ya con

concentraciones tan bajas como 0.2-0.3 g/L. Por este motivo, se bajó en nuestro país a 0.5 g/L el límite de la alcoholemia para los conductores. Existe un claro consenso en considerar que consumos de 100 g/día son perjudiciales para la salud e incluso ya a partir de la ingesta diaria y continuada de 40 g/día pueden aparecer alteraciones patológicas importantes. Epidemiológicamente, se clasifica como “consumo moderado” la ingesta de <20 g/día en la mujer y <30 g/día en el varón.⁴¹

El análisis crítico de la investigación, con base en los criterios epidemiológicos de causalidad, muestra que existe una asociación significativa entre los patrones de consumo de alcohol y algunas formas de violencia. En cuanto a su temporalidad, el consumo de etanol antes de la agresión es muy variable (7% - 56% de los agresores).^{8,9}

Desde hace algunos años, los informes gubernamentales señalan al etanol como causa de la violencia. Algunos basan esta afirmación en el hecho de que los eventos violentos tienden a ocurrir en las últimas horas de la noche y primeras horas del día, especialmente los fines de semana.⁸

Otros piensan que el etanol es causa de violencia porque se encuentra en la sangre de alrededor de la mitad de los agresores. En ambos casos, desde la perspectiva de la epidemiología, esta información es insuficiente para atribuirle al etanol un rol causal en la violencia.⁸

Según datos, el porcentaje de víctimas de homicidios con alcoholemia positiva varía entre 42% y 60% sin que se observe alguna tendencia a través del tiempo. Desafortunadamente, no se dispone de datos sistemáticos de alcoholemia en el agresor. Sin embargo, se realizó 485 entrevistas en el mes de Agosto del 2005 para establecer este dato en el caso de lesiones fatales y no fatales atribuidas a riñas y atracos, los cuales parecen ser los principales móviles de lesiones. En este estudio, encontraron que el 41% y 16% de los agresores de riñas y atracos, respectivamente, habían ingerido etanol antes del evento. Si bien los datos anteriores indican una prevalencia importante de consumo de alcohol en un grupo de agresores (los de las riñas) y en víctimas de homicidio, no es correcto hablar de una asociación pues es posible que estas cifras sean un reflejo de los niveles de consumo en la población general.^{8, 14}

Un estudio que se cita con frecuencia para sustentar la relación entre etanol y violencia es el realizado por Londoño en el que se reporta que los excesos de alcohol están asociados con más del 80% del exceso de violencia en América Latina". Este dato surge de un ejercicio econométrico en que se correlacionan los niveles de consumo de etanol y las cifras de pérdida de años de vida saludables en varios países del mundo.⁵³

La Organización Panamericana de la Salud patrocinó una encuesta de creencias, actitudes y prácticas asociadas a violencia en ciudades de varios países de las Américas y en España lo cual incluyó la ciudad de Cali. En ese estudio, se encontró que la agresión hacia el cónyuge y las personas no familiares se incrementaba significativamente con el consumo excesivo y episódico de etanol.⁸

Una encuesta realizada en Bogotá a 3,007 personas entre 15 y 60 años seleccionadas aleatoriamente también exploró la relación entre etanol y violencia. En esa investigación se encontró que el beber más de tres veces al mes así como beber más de cinco copas en la última ocasión se asociaron débil pero

significativamente con agresión verbal, agresión física leve (tirar objetos o pegar con la mano), agresión física moderada (amenazar o pegar con objeto), agresión con arma corto punzante o arma de fuego y agresión sexual. En cambio, estos mismos indicadores de consumo de etanol no se asociaron con el maltrato físico a niños por parte de padres o sustitutos en Bogotá aunque un indicador de alcoholismo fue 3,5 veces más frecuente entre los hombres maltratadores comparado con el grupo control.⁵⁴

Los datos anteriores corroboran la existencia de una asociación entre etanol y algunos tipos de violencia, estas asociaciones son estadísticamente significativas, es decir, es poco probable que sean el resultado del azar. Es posible que las asociaciones observadas sean el resultado de factores de confusión. Por ejemplo, se sabe que la edad se asocia tanto con violencia como con el consumo de etanol. La asociación entre estas dos variables podría resultar simplemente porque los jóvenes beben más y a la vez, son más violentos.⁶

Igual podría ocurrir con otras variables como el género y el estrato social. El estudio ajustó la medición de asociación por estas tres variables. Los resultados muestran que, una vez ajustado por estos posibles factores de confusión, baja la asociación de etanol con agresión física pero siguen siendo estadísticamente significativos.⁸

Para todos los tipos de agresión, la prevalencia de agresores tiende a incrementarse por cada categoría de consumo de etanol. Es importante resaltar que la prevalencia de agresores es mayor entre los consumidores frecuentes (más de tres veces en el mes) comparado con los consumidores excesivos (más de cinco copas en la última ocasión). En todos los casos, estas tendencias fueron estadísticamente significativas.⁵⁶

Se puede analizar la relación temporal en la relación alcohol-violencia en dos sentidos. Primero, si el etanol se consume antes del incidente de violencia y segundo, si el consumo de etanol se establece después de la aparición del comportamiento violento.⁶

En cuanto al primer punto, se dispone de algunos datos de distintos estudios que muestran el porcentaje de agresores que consumieron etanol antes de la agresión. Un estudio sobre la epidemiología de la delincuencia en cinco países encontró que el 34 % de los 223 casos sindicados de delitos habían ingerido etanol en las dos horas antes de cometer el delito. Fue mucho mayor este porcentaje entre los sindicados de lesiones no fatales (56%) y menor entre aquellos sindicados de hurto, con un 30%.⁶

En la Encuesta Nacional de Demografía, el 28% de una muestra representativa de mujeres en edad reproductiva a nivel nacional reportaron haber sido "golpeadas por su compañero o cónyuge". Entre este grupo, el 33% dijeron que fue por 'causa de la borrachera'.⁴⁰

En resumen, los datos nos indican que apenas la tercera parte de los sujetos con conductas violentas consumen etanol antes de agredir a otro. En cuanto al segundo punto, la investigación sobre la epidemiología de la delincuencia recolectó información que permitió establecer la historia natural de este problema. Uno de los hallazgos más importantes de ese estudio fue la existencia de al menos dos tipos de delincuente. Un primer grupo, correspondiente al 34% de los casos, se caracterizaba por presentar múltiples problemas de comportamiento desde temprana edad.²

En este grupo, la agresión aparecía en el 79% de los casos desde la niñez, incluso antes de los seis años, mientras que el consumo de etanol aparecía en promedio alrededor de los 13 años. La cuarta parte de ellos bebían cinco o más veces al mes y casi la mitad de ellos reportaban "tener problemas con el trago". Esta misma proporción reportó haber bebido en las dos horas antes de cometer el delito. En este grupo, es claro que el consumo crónico de etanol no generó la agresión ya que este existía desde antes. Tampoco parece necesario en ellos el consumo de etanol para agredir a otro.²

El segundo grupo no presentaba problemas de agresión en la niñez. En promedio, comenzaron a consumir etanol alrededor de los 15 años, sólo el 12% reportó beber más de cinco veces en el mes, pero un 26 % reportó "tener problemas con el trago". En este grupo, no es claro el rol del etanol. Si el consumo crónico es el causal de la agresión, explicaría sólo una pequeña proporción. Tampoco parece ser importante el etanol como precipitante, pues menos de la tercera parte de ellos bebieron antes de cometer el delito.²

También el etanol aparece con relativa frecuencia en los delitos de agresión sexual, existiendo un consumo previo en el agresor entre un 45-77% de los casos. En un estudio de 150 delitos de tipo sexual, se encontró etanol en el 48% de los agresores y en el 12% de las víctimas.²

Acerca de la estadística de la relación entre el etanol y el delito, el SEMEFO presentó una tabla con las cifras de la gente fallecidas en el periodo del 2000 al 2005. Las cifras presentadas se obtuvieron de la sumatoria de todos los casos donde la persona fallecida, presentaba alguna intoxicación etílica o de otras sustancias (reflejados por sexo y causa de muerte). Para evitar cualquier error en la sumatoria total, cuando se encontraron casos donde la persona fallecida tenía una intoxicación, tanto etílica como de otras sustancias, (por ejemplo alcohol y cocaína), para efectos de la estadística, sólo se consideraron como un caso, precisamente para evitar conteos dobles. Dentro de esta cifra no se consideraron tres casos más (dos por causa indeterminable y un feto), donde se presentaron efectos de intoxicación etílica u otras sustancias (Compendio Estadístico 2000-2005).⁸

Concepto	Periodo											
	2000		2001		2002		2003		2004		2005	
	Total	Efectos	Total	Efectos	Total	Efectos	Total	Efectos	Total	Efectos	Total	Efectos
Sexo	5,701	2,360	5,652	2,995	5,538	2,908	5,304	2,657	4,881	2,408	4,967	(2) 936
Hombre	4,501	1,990	4,417	2,507	4,400	2,463	4,226	2,204	3,948	2,058	3,943	863
Mujer	1,200	370	1,235	488	1,138	445	1,078	453	933	350	1,024	73
Hechos de tránsito	1,475	533	1,484	671	1,544	719	1,498	640	1,371	583	1,399	281
Hombre	1,136	446	1,094	543	1,194	602	1,165	547	1,047	470	1,096	268
Mujer	339	87	390	128	350	117	333	93	324	113	303	13
Homicidio	1,007	545	1,068	689	1,041	666	1,007	594	1,012	614	942	227
Hombre	877	481	938	614	910	589	871	520	868	530	793	213
Mujer	130	64	130	75	131	77	136	74	144	84	149	14
Suicidio	413	309	496	424	439	365	474	133	428	319	457	118
Hombre	351	267	392	337	357	300	370	76	358	270	358	108
Mujer	62	42	104	87	82	65	104	57	70	49	99	10
Accidentes en el hogar	651	80	641	159	635	164	562	361	517	119	531	58
Hombre	416	39	422	111	412	115	379	284	357	96	353	45
Mujer	235	41	219	48	223	49	183	77	160	23	178	13
Accidentes en la vía pública	269	60	236	101	250	117	243	141	194	86	193	59
Hombre	244	57	216	98	224	112	213	106	181	83	170	58
Mujer	25	3	20	3	26	5	30	35	13	3	23	1
Accidentes en áreas laborales	223	60	232	88	219	77	229	59	222	68	209	9
Hombre	212	57	227	88	212	75	218	56	211	66	200	9
Mujer	11	3	5	0	7	2	11	3	11	2	9	0
Accidentes en áreas de servicio público	182	62	127	32	133	58	106	44	116	46	99	12
Hombre	132	49	89	28	100	49	67	33	87	42	71	9
Mujer	50	13	38	4	33	9	39	11	29	4	28	3
Muerte natural	1,467	711	1,353	831	1,260	742	1,159	685	1,010	573	989	170
Hombre	1,122	594	1,026	688	977	621	923	582	830	501	785	151
Mujer	345	117	327	143	283	121	236	103	180	72	204	19
Accidentes en áreas de recreo	11	0	14	0	13	0	23	0	8	0	12	1
Hombre	9	0	12	0	12	0	18	0	7	0	11	1
Mujer	2	0	2	0	1	0	5	0	1	0	1	0
Accidentes escolares	3	0	1	0	4	0	3	0	3	0	3	1
Hombre	2	0	1	0	2	0	2	0	2	0	6	1
Mujer	1	0	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0

Tabla 8. Características de las personas fallecidas reportadas por el SEMEFO, total y bajo efectos de intoxicación etílica u otras sustancias SERIE HISTÓRICA 2000-2005.⁸

En la tabla 8 podemos observar las personas fallecidas desde el 2000 al 2005 reportados por el SEMEFO, donde la primera columna de cada año nos muestra el total de muertes y la segunda muestra las personas fallecidas bajo los efectos de intoxicación etílica u otras sustancias, en la parte donde dice concepto nos indica los tipos de muertes que acontecieron se divide en mujer y hombre, aproximadamente del 40 al 50 % de personas fallecidas estuvieron bajo los efectos de intoxicación etílica u otra sustancia. De las causas de muerte podemos resaltar 3 que son las de mayor porcentaje las

cuales son hechos de tránsito, homicidio y muerte natural, también resaltar que es mayor el consumo en hombres.⁸

b) Benzodiazepinas y delitos.

Por otra parte las benzodiazepinas posiblemente por sus propiedades ansiolíticas, son en la actualidad las drogas más ampliamente prescritas en el mundo y su utilización indiscriminada e irracional ha producido gran cantidad de usuarios crónicos.³⁷

El uso crónico de las benzodiazepinas ha creado la impresión de que las benzodiazepinas tienen un alto potencial de abuso, cuando en realidad la incidencia de abuso es pequeña en comparación a sus legítimos usos médicos.⁴⁵

El flunitrazepam es un medicamento hipnótico de La Roche Pharmaceutical. En Estados Unidos se utilizó como droga para cometer violaciones durante los años 1990 en zonas de Florida y Texas. Para reducir este hecho las empresas que distribuyen este fármaco y el gobierno de Estados Unidos llegaron a un acuerdo para reducir su distribución en ese país. En Europa, se distribuye y se vende en farmacias bajo prescripción médica.^{17, 37}

También ha sido referido como una droga de la violación debido a su alta potencia, efectos fuertes y la capacidad de causar una fuerte amnesia durante su duración de acción. Sin embargo, el estudio de Robertson indicó que flunitrazepam se utiliza en sólo alrededor del 1% de las violaciones Fecha del reporte y el 0.33%, según las pruebas de laboratorio de orina realizados por El Sohly.¹⁷

La droga es colocada en la bebida de la víctima provocando amnesia, lo que permite abusar sexualmente, ya que se produce un estado de hipnosis, este tipo de agresión es uno de los peores delitos que puedan provocarse. No solamente se abusa de la voluntad de una persona para decidir libremente con quien compartir sus sentimientos, sensaciones y su cuerpo, sino que deja una huella imborrable de miedo, inseguridad, enojo y baja autoestima que afectará el resto de la vida, lo peor es que muchas veces las personas violadas ni siquiera se dan cuenta de ello, ya que hay violaciones que se llevan a cabo bajo el efecto de ciertas drogas, que provocan relajación muscular de tal forma que no se dan cuenta de lo que sucede y después se puede olvidar lo sucedido, lo que además protege al agresor.¹⁷

En efecto hay algunas drogas que han sido clasificadas y utilizadas para abusar sexualmente de personas que no se dan cuenta, en las que el suceso pasa inadvertido.¹⁷

Esta droga ha provocado una preocupación más entre los jóvenes y sus familias, sobre todo porque su uso se ha extendido mucho como la droga de violación durante una cita y es colocada en la bebida alcohólica de la víctima sin que se dé cuenta.¹⁷

Este medicamento de uso anestésico quirúrgico que al mezclarse con el alcohol ocasiona un efecto incapacitante para la víctima, quien no puede defenderse de la agresión sexual debido a que tiene efectos sedativos e hipnóticos que además incluyen amnesia, por lo que la víctima no recuerda lo sucedido. Cuando se consume repetidamente causa adicción y dependencia física y psicológica, aunque no se sepa bien “qué es” lo que se necesita.^{17, 18, 22}

VI. Discusión de resultados

Conforme a la investigación documental realizada la asociación entre el consumo de sustancias psicoactivas y conductas delictivas están relacionadas con los efectos farmacológicos directos que ocasiona el consumo del alcohol, basado en lo mencionado anteriormente existe cinco formas para explicar la relación entre drogas y actividad delictiva. La primera es considerar que el consumo de sustancias psicoactivas antecede a la comisión de un delito, de hecho en un primer momento se consideró que alcohol y las drogas eran el origen de los actos criminales. La segunda es señalar que es la actividad criminal la que con lleva a que el delincuente acabe consumiendo sustancias psicoactivas.

La tercera es considerar que tanto la primera como la segunda se dan de forma simultánea, el consumo origina el delito y el delito lleva al consumo nuevamente, es decir, que el abuso de sustancias está implicado con el delito tanto como predisposición como causa.

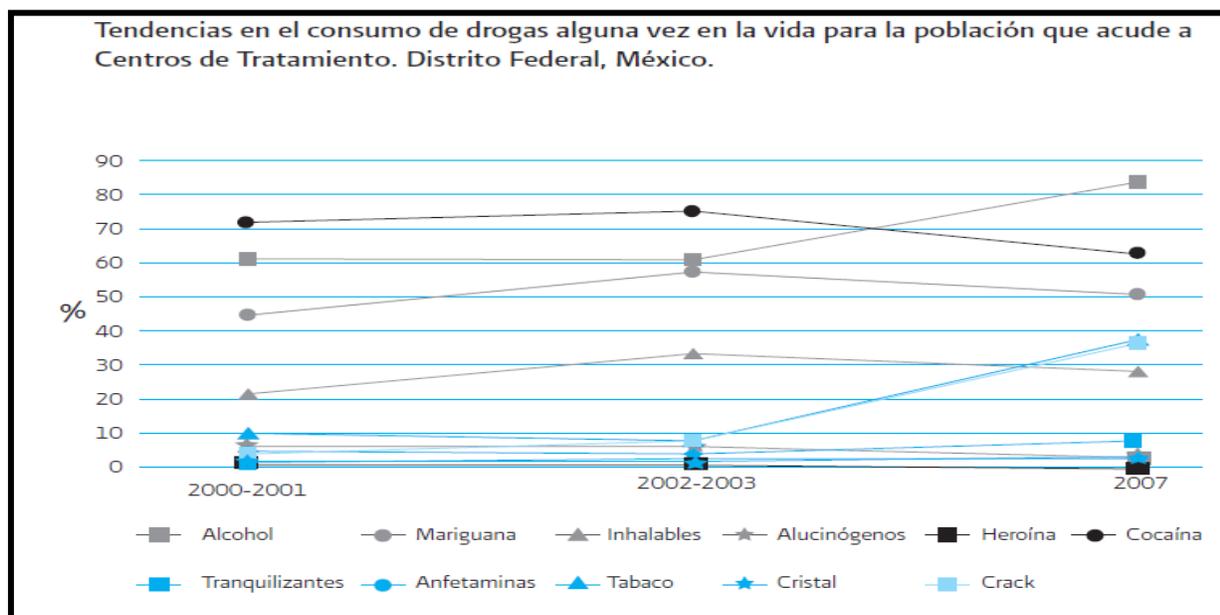
La cuarta forma es considerar que tanto la delincuencia como el consumo de sustancias son aspectos desviados de una misma realidad, es decir, considerar que delincuencia y consumo de sustancias psicoactivas (etanol) son parte de un estilo de vida desviado.

La quinta forma considera que el comportamiento violento está determinado por una relación compleja de numerosos factores, destacando los estados emocionales tanto del agresor como de la víctima y los efectos farmacológicos de la sustancia consumida siendo los efectos farmacológicos de esta sustancia de gran importancia en relación a delitos violentos, por lo que se puede decir que el alcohol es la sustancia más altamente relacionadas con la criminalidad.

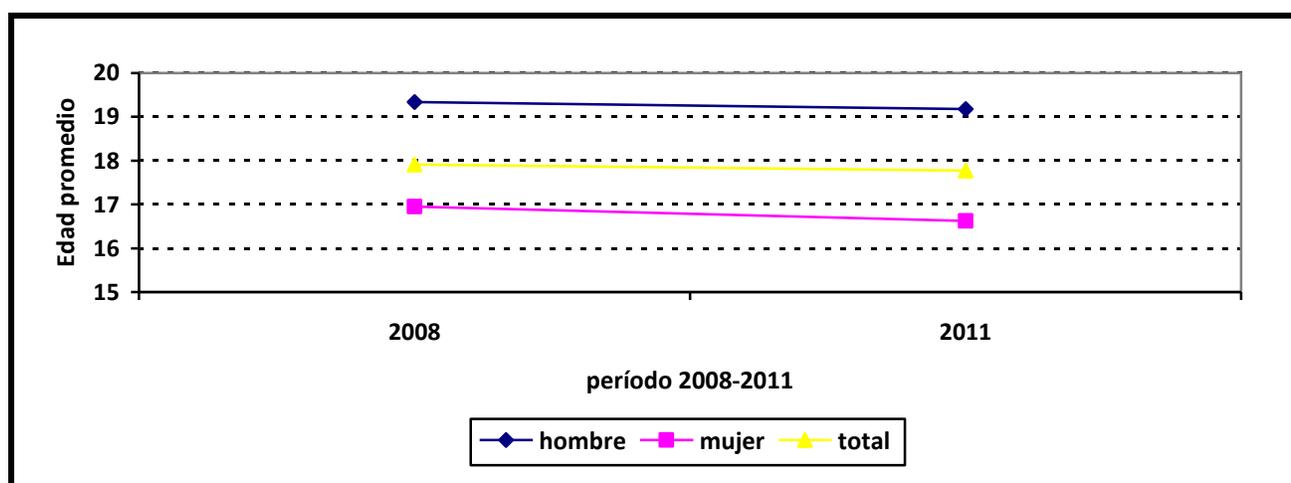
Por lo anterior hay que destacar que el alcohol ingerido es absorbido rápidamente por el organismo, dependiendo además de factores como la rapidez del consumo y el tipo de bebida ingerida. Este aspecto hace que la vida media del etanol sea corta debido a la rápida metabolización hepática que se produce. Los efectos habituales tras el consumo de alcohol son la presencia de labilidad emocional y la alteración de la capacidad de juicio y del pensamiento; es además factible que se produzca la aparición de una inapropiada sexualidad que puede afectar a las relaciones interpersonales que facilite la aparición de comportamientos agresivos, sin olvidar que durante el periodo de intoxicación la memoria se ve significativamente afectada.

De acuerdo a los estudios mencionados anteriormente se ha probado relación entre el porcentaje de consumo de alcohol y el comportamiento delictivo, sin olvidar que también aparece con relativa frecuencia en las víctimas de estos actos. También se le puede atribuir la relación entre alcohol y conducta violenta, al fenómeno del efecto desinhibido ejercido por el alcohol sobre la persona que actualiza las tendencias agresivas latentes del individuo, aunque no existen evidencias claras de que los criminales alcohólicos cometan más delitos que los no alcohólicos. Otros señalan que, tanto el consumir alcohol como la conducta agresiva están en plena relación con la personalidad del sujeto. Otra hipótesis también reflejada en estudios es considerar que la violencia precede al consumo de alcohol.

En la figura 3 se observa el aumento en el consumo de alcohol con respecto a otras drogas en el periodo 2000-2007



En la figura 2 se denota la reducción en la edad de iniciación en ambos géneros al consumo de alcohol en el periodo 2008-2011.



Por otro lado se señalan que la desinhibición es un comportamiento aprendido y que la agresión responde más bien a patrones de tipo cultural, aunque existen autores que inciden en la importancia del efecto farmacológico que produce el alcohol en relación a la violencia al reducir la inhibición e inducir impulsos agresivos.

A pesar de tan diversos planteamientos cabe resaltar la importancia de las diferencias individuales, ya que el alcohol facilita la agresión en algunas personas pero no en otras, el alcohol incrementa en proporción directa la predisposición hacia la agresividad pero es esencial que exista una provocación ambiental para entender el proceso.

Pese a la controversia existente entre la relación alcohol y delincuencia hay que indicar que son numerosos los estudios que documentan la relación entre el consumo excesivo de esta sustancia y la conducta violenta, de hecho se trata de la principal sustancia relacionada con delitos violentos, con gran diferencia sobre el resto de sustancias psicoactivas. Se tiene que considerar que el estar bajo los efectos del alcohol dobla la probabilidad de ser arrestado por la comisión de hechos violentos, tratándose esta situación es mayor la probabilidad para cometer algún comportamiento violento. Existen considerables evidencias circunstanciales que sugieren que el consumo de alcohol está íntimamente relacionado a la violencia. De hecho, es el alcohol la sustancia psicoactiva que aparece más frecuentemente asociada con el homicidio. Se puede señalar que habitualmente el alcohol ha jugado un importante papel en los homicidios en varios países.

Se puede decir que los resultados soportan la afirmación habitual de que alrededor de la mitad de los homicidios tienen lugar con la influencia del alcohol en el agresor, aunque otros señalan que los efectos del alcohol no son tan significantes en las agresiones extremas. Además, tanto el uso abusivo de alcohol como la intoxicación etílica guardan relación con la violencia hacia la mujer dentro del matrimonio. En casos extremos de homicidio doméstico la importancia del etanol resulta evidente.

Otros delitos donde el consumo elevado de alcohol es especialmente relevante son aquellos relacionados con las agresiones de tipo sexual, de hecho existen evidencias de la asociación entre el consumo de alcohol y violación.

La Secretaría de Salud estima que en el país ocurren alrededor de 120 mil violaciones al año; es decir, una cada cuatro minutos, aunque a la fecha no existe una atención integral a las víctimas porque no se da seguimiento efectivo a los casos.

En la tabla 7 podemos observar el comportamiento de denuncias por atentados al pudor correspondientes al Distrito Federal, esto de forma mensual, durante cuatro años, así mismo el promedio anual, el cual muestra una tendencia a la baja del proceso de denuncia, es importante resaltar si la tendencia a la baja es debido a la disminución de este delito o por la asimilación y adaptación del mismo en la sociedad.

Atentados al Pudor													
Años	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Total
2008	60	53	71	67	85	95	70	81	76	61	48	52	819
2009	46	57	64	74	86	65	90	69	57	77	51	36	772
2010	46	59	72	52	72	82	70	66	69	58	50	40	736
2011	52	45	52	70	68	67	61	70	57	---	---	---	542
Promedio Mensual	51	54	65	66	78	77	73	72	65	65	50	43	717

Al igual debemos de mencionar que el alcohol está involucrado en el origen de la agresión sexual, pero es evidente que no se trata de la única causa. Además, hay que señalar que la presencia de alcohol en el agresor durante la agresión sexual aumenta la probabilidad de que la víctima sufre lesiones físicas durante la agresión.

Está comprobado que la ingesta de etanol con fármacos ansiolíticos, miorelajantes, sedantes o hipnóticos se potencializa el efecto de estos, llevando al individuo a un estado de letargo con pérdida de conciencia, lo que genera una vulnerabilidad en el individuo y una víctima potencial ante una agresión sexual, aunque estadísticas marcan que la presencia de ambas drogas en delito de este tipo son poco frecuentes.⁵⁵

Las benzodiazepinas siguen siendo los fármacos de elección de distintos procesos como la ansiedad y el insomnio, sin embargo no debe minimizarse el potencial de riesgo de abuso y dependencia de estos fármacos. Desde el punto de vista de las políticas de salud, la regulación efectiva de del uso de los medicamentos depende básicamente de si la medicación prescrita tiene un beneficio terapéutico que sobrepase los riesgos de salud que pueda presentar.

La mayoría de los pacientes que reciben estos medicamentos por períodos cortos de tiempo (menos de tres meses) hay un porcentaje importante —entre el 1 y 3% de la población mundial— que reciben estos fármacos por períodos prolongados.⁶¹

En concreto, son muchos los factores que influyen para que un paciente se haga dependiente a las benzodiazepinas.

Desde el punto de vista clínico es importante evaluar, en forma regular y en cada paciente individual, el balance entre el riesgo y el beneficio que ese paciente particular pueda obtener del uso del medicamento.

Desde el punto de vista de políticas de salud es importante recordar que el balance apropiado para una regulación efectiva del uso de los medicamentos depende principalmente de si el medicamento en cuestión tiene un beneficio terapéutico que sobrepase los riesgos de salud que se puedan presentar.

VII. Conclusiones

De acuerdo a lo expuesto anteriormente, se concluye lo siguiente:

El consumo de alcohol es la puerta de entrada para la comisión de muchos actos delictivos, el incremento de denuncias por ataques sexuales se incrementa conforme se eleva el consumo de alcohol, por el contrario, con el consumo de otros agentes depresores del SNC como lo son las benzodicepinas las estadísticas de violaciones o agresiones sexuales no se ven impactadas.

Los casos reportados por agresión sexual, en las pruebas toxicológicas tanto en víctimas como en el presunto responsable, la relación directa con el uso y consumo de alcohol etílico y benzodicepinas no es significativa, los reportes psicológicos muestran una clara preferencia de los agresores por someter a sus víctimas haciendo uso de la fuerza física.

A pesar de que el consumo a nivel mundial de benzodicepinas es elevado, la sedación de un individuo para ejercer un acto sexual sin su consentimiento no está entre sus principales usos.

Por otro lado, la facilidad de adquisición y el uso indiscriminado de medicamentos depresores del SNC se ve aumentada en ciudades de gran población como lo es la Ciudad de México, esto por el constante estrés en el que se ven envueltos los habitantes y los pocos candados para adquirir los medicamentos de uso controlado en el país.

Siendo el alcohol una de las drogas de mayor consumo, legalmente comercializable y con facilidad de adquisición es de carácter esencial el diseño y creación de estrategias para evitar o reducir su consumo fomentando el deporte, la educación y centros de atención preventiva contra el consumo de drogas.

VIII. Referencias.

1. Ruíz P. Mujeres, principales víctimas de delitos sexuales. México: El Universal; 21 julio 2009
2. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Capítulo I. La violencia, un problema mundial de salud pública. Ginebra 2000; pp. 3-23.
3. <http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/9.pdf> [Acceso Diciembre del 2012]
4. González D. Alcohol y cocaína. Tipología Delictiva. Estados Unidos: 2003; 45-83.
5. Ahumada G, Porcu P. El uso indebido de drogas y su relación con la comisión de delitos”. Ciudad de Santa Fe: Santo Tome; 2005: 12-35.
6. Vaquera J. Alcoholismo como problema de salud. España: Universidad de León; 2004; pp. 17-49
7. Dreisbach R. Manual de toxicología clínica de Dreisbach. 7ª ed. México: Manual Moderno 2003; pp. 165-172.
8. Barragán, L. Modelo de intervención cognitivo-conductual para usuarios dependientes de alcohol y otras drogas. [Tesis doctoral]. México: Facultad de Psicología, UNAM; 2005.
9. Oropeza R. Historia de consumo de alcohol y drogas. México: CONADIC 2007; 8-39
10. Alcántara H. Como proteger a tus hijos contra las drogas. México: Centros de Integración Juvenil 2001.
11. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Adicciones 2008, 1a ed. México 2009.
12. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Adicciones, reporte de alcohol. México. 2011.
13. Martínez S, Saldivar L, Medicina legal. 18ª ed. México: Méndez Editores, 2009; pp. 152-157, 313-323.
14. Stephen A, Connors G, Rand C. Trastornos por el consumo de alcohol. México: Manual Moderno 2008; pp. 157-167.
15. Katzung B. Farmacología básica y clínica. 8ª ed. México: Manual Moderno; 2002. Pp. 416-449
16. Baynes J. Bioquímica médica. 3ª ed. España: Editorial Elsevier, 2011; pp. 61-172
17. Lorenzo P, Ladero J, Leza J, Lizasoain I. Drogodependencias: farmacología, patología y psicología. 2ª ed. Madrid España: Panamericana; 2009. pp. 23-88.

18. Cuellas A. Farmacología del alcohol y sus interacciones. México: Instituto Nacional de Toxicología y CC Forenses 2005; pp. 25-73
19. Norberg A, Jones W A, et al. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics* 2003 [fecha de acceso Octubre del 2010].
20. Arnold M, Washton J, Zoveben E. Tratamiento de problemas de alcohol y drogas. México D.F: Manual Moderno 2008. Pp 53-65
21. Rodiles J. Adicciones. México D.F: Trillas 2002; pp. 37
22. Montoya M. Toxicología clínica. 3ª ed. México: Ed. Méndez Editores 2002; pp. 75-78.
23. Madden J. Alcoholismo y farmacodependencia. 2ª ed. México D. F: Manual Moderno 2000; pp 42-105
24. Carballeda A. Farmacodependencia en América Latina. Washington: Organización Panamericana de Salud; 2003.
25. Kurtis D, Klassen L. Toxicology. Institute Medicine. New York USA: Mc Graw Hill; 2001.
26. Gradillas V. Los problemas del alcohol. Málaga. España: Aljibe; 2001.
27. Schnitmann L. Tratamiento de las drogodependencias. Madrid: Grupo Cero; 2008
28. Minoletti A. Técnica para el tratamiento integral de adolescentes infractores de la ley con consumo problemático de Alcohol-Drogas. México D. F; 2006.
29. Carlos M. González L. Relaciones entre niveles de alcoholemia e infracciones de tránsito, Investigaciones Toxicológicas del Organismo de Investigación Judicial: Costa Rica; 2007
30. Rodríguez I. La conducción bajo la influencia de bebidas alcohólicas, drogas tóxicas, estupeficientes y sustancias psicotrópicas. 2ª ed. México: Comares; 2006.
31. Sauza G, Machorro M. Alcoholismo conceptos básicos. México D.F: Manual Moderno; 1998.
32. Córdova E. Etanol como causa de muerte: aspectos farmacológicos. [Tesis doctoral]. México: Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, Febrero 2007
33. Collison IB, Spiehler VR, Guluzian S, Sedgwick PR. Setting cutoff concentrations for immunoassay screening of postmortem blood. *J Forensic Sci* 1998; 43: 390-4
34. Insookim B, Scott D. Trabajando con el problema del alcohol. España: Gedisa; 2002

35. Calero González LM, Oropesa Pupo D. La prescripción de benzodicepinas en el adulto mayor, un problema médico social actual. *Correo Científico Médico de Holguín* 2009; 13(2) <<http://www.cocmed.sld.cu/no132/no132rev4.htm>> [consulta: 2 abril 2011].
36. Pym LJ, Cook SM, Rosahl T, McKernan RM, Atack JR. Selective labelling of diazepam-insensitive GABAA receptors in vivo using [3H] Ro 15-4513. *Br J Pharmacol* 2005; 146 (6):817-25 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16184188>> [consulta: 2 abril 2011].
37. Woods JE, Katz JL, Winger G. Abuse and therapeutic use of benzodiazepines and benzodiazepine-like drugs. In *Psychopharmacology: the fourth generation of Progress* edited by Floyd E Bloom and David J Kupfer. Raven Press Ltd, New York; 1995.
38. Pacheco Quesada GM, Rey de Castro Mujica J. Insomnio en pacientes adultos ambulatorios de medicina interna del Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Med Hered* 2003; 14(2):63-8 <<http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v14n2/v14n2ao3.pdf>> [consulta: 2 abril 2011].
39. Summers RS, Schutte A, Summers B. Benzodiazepine use in a small community hospital. Appropriate prescribing or not? <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2251629>> [consulta: 16 abril 2011].
40. Goodman and Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12ª ed. México: Editorial Mc Graw Hill 2012; pp 457-666
41. Trejo S, Dueñas A. *Fundamentos de farmacología*. México: Editorial Trillas 2010; pp 612-685.
42. Darke S, Ross J, Cohen J. The use of benzodiazepines among regular amphetamine users. *Addiction* 89 (12):1683-90 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7866252>> [consulta: 16 abril 2011].
43. Dåderman AM, Fredriksson B, Kristiansson M, Nilsson LH, Lidberg L. Violent behavior, impulsive decision-making, and anterograde amnesia while intoxicated with flunitrazepam and alcohol or other drugs: a case study in forensic psychiatric patients. *J Am Acad Psychiatry Law* 2004;32 (4):467-8
44. Bulach R, Myles PS, Russnak M. Double-blind randomized controlled trial to determine extent of amnesia with midazolam given immediately before general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2005; 94(3):300-5.<<http://bjao.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/94/3/300>> [consulta: 2 abril 2011].
45. Galleguillos T, Risco L, Garay JL, González M, Vogel M. Tendencia del uso de benzodiazepinas en una muestra de consultantes en atención primaria. *Rev MedChile* 2003; 131(5):535-40
46. <http://www.tsjdf.gob.mx/semefo/compendio/cuadro3.2.pdf>. [Acceso Noviembre del 2011].

47. Dåderman AM, Strindlund H, Wiklund N, Fredriksen SO, Lidberg L. The importance of a urine sample in persons intoxicated with flunitrazepam-legal issues in a MEDISAN 2010; 14 (4):566 forensic psychiatric case study of a serial murderer. *Forensic Sci Int* 2003; 137 (1):21-7
48. Morón Rodríguez FG, Borroto Regalado R, et al. *Farmacología clínica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2009:1-30.
49. Inoue H, Maeno Y, Iwasa M, Matoba R, Nagao M. Screening and determination of benzodiazepines in whole blood using solid-phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry. *Forensic Sci Int* 2000; 113: pp 367-373.
- 50- <http://www.pgjdf.gob.mx/images/Estadisticas/2011.pdf> [Acceso Noviembre del 2012]
51. Estes J, Heinemann M. *Alcoholismo desarrollos, consecuencias y tratamientos*. Bolivia: Interamericana Mc Graw –Hill; 2001.
52. Rodríguez F. *Accidentes ocasionados por el alcohol*. México D.F. Reforma; Durante 2005.
53. García M, Lima G, Aldana M, Casanova P, Feliciano V. Alcoholismo y sociedad, tendencias actuales. *Revista Cubana de Medicina Militar* [en línea] 2004 [acceso Octubre 2010].
54. Londoño L, Guerrero R. *La violencia y sus costos en América Latina*. Bogotá: Coyuntura social; 2002.
55. Secretaría de Salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Décima edición, Volumen I. México 2011, pp 931
56. Grandini J. *Medicina Forense aplicaciones Teórico-Prácticas*. Ed. Manual Moderno. México 2009, pp 99, 96.
57. Inoue H, Maeno Y, Iwasa M. *Screening and determination of benzodiazepines in whole blood using solid-phase extraction and gas chromatography/mass spectrometry*. *Forensic Science Int*. 2000; 113: pp 367-373.
58. Dussy FE, Hamberg Stäubli C, Briellmann TA. The application of LC-MS in forensic toxicology *Chimia* 2002; 56 No 2: pp 53-58.