



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

La glutetimida como agente terapéutico causante de suicidios.

T E S I S I N A

Que para obtener el título de

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO.

P R E S E N T A

JUVENTINO GIL ORTIZ

Asesor M. en C. VALENTÍN ISLAS PÉREZ.



MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DE 2013.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por iluminar el camino que he recorrido durante mi existencia, además de darme una segunda oportunidad, al evitar que falleciera en el accidente y así poder continuar con lo que me falta.

A mi difunto Padre, que con su carácter me mostro que tropezar en la vida es un hecho eventual, pero levantarse rápido y proseguir es obligatorio.

A mi Madre, por creer en mí le dedico este logro que tantas veces me pidió y a la paciencia que tuvo para empujarme a hacerlo.

A mis hijos Alfredo, Nancy y Sebastián que con su sola presencia me han motivado a seguir adelante y a saber que todo se puede, aunque sea tarde.

A Rafa, Paco, Abraham, Guille, Oscar, Marcos, Lulú, Ricardo, David, Christian, Marco y Rocío, que comparten su vida conmigo y no les veo señal de aburrimiento.

A Aurea, porque unidos hemos avanzado un largo trecho y por lo que nos falta.

Al Ing. Jorge Silva y al Ing. Ignacio Sánchez, por la amistad compartida durante 25 años, su elevada capacidad profesional y por ser un ejemplo a seguir para muchas personas.

A la enseñanza aportada por todos y cada uno de mis maestros que participaron en el transcurso mi formación profesional.

A mi asesor el M. en C. Valentín Islas Pérez, por el apoyo y la confianza que me proporciono al guiar mis ideas en la realización de este trabajo.

A mis sinodales por dedicarme su valioso tiempo en la revisión y conclusión del proyecto.

A la maestra Leticia Cecilia Juarez que me animo a retomar la terminación de la tesina.

INDICE.

	Paginas.
1.0 RESUMEN.	6
2.0 INTRODUCCIÓN.	8
3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	11
4.0 OBJETIVOS.	12
5.0 MARCO TEÓRICO DE LA GLUTETIMIDA.	13
5.1 PROPIEDADES QUÍMICAS.	13
5.2 RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.	14
5.3 FARMACOCINÉTICA.	19
5.4 TOXICOCINÉTICA.	36
6.0 ASPECTOS FORENSES DE LA GLUTETIMIDA.	43
6.1 OBTENCIÓN DE INDICIOS Y MUESTRAS BIOLÓGICAS.	43
6.2 DETERMINACIÓN FORENSE.	49
7.0 DATOS ESTADÍSTICOS.	56
8.0 MATERIAL Y METÓDO.	59

9.0	DISCUSIÓN.	60
10.0	CONCLUSIÓN.	68
11.0	REFERENCIAS.	70

1.0 RESUMEN.

La **glutetimida** es un fármaco reductor de la ansiedad y la tensión nerviosa, se prescribe como un sedante-hipnótico útil en los trastornos de sueño. Inicialmente se introdujo al mercado como un fármaco tranquilizante no adictivo, no barbitúrico, con propiedades sedantes similares al secobarbital, sin los problemas de adicción característicos de las benzodiazepinas y los barbitúricos.

Comparada con los sedante-hipnóticos mencionados, la **glutetimida** por sus cualidades quedó como fármaco de elección, sin embargo durante su uso se presentan una serie de problemas; en primer lugar el fármaco tiene un bajo nivel de seguridad, debido a que la dosis tóxica es ligeramente mayor que la dosis hipnótica, además el fármaco durante su ingesta presenta alta afinidad por los tejidos grasos y se va acumulando en el cuerpo, lo cual representa un suministro doble de medicamento, el que se ingiere y el que se libera por el organismo, por lo que se provoca una intoxicación paulatina por sobredosis y al ser un fármaco que deprime al sistema nervioso central (SNC), el primer síntoma tóxico notable es una depresión que va de leve a profunda, hasta llegar a casos de suicidio.

En este proyecto se presentan los parámetros químicos y farmacológicos de la **glutetimida**, la revisión de su metabolismo y la actividad relacionada con la estructura molecular del fármaco, para comprender las causas de su acumulación en el organismo, que favorecen la sobredosis crónica, la depresión progresiva y el suicidio.

Se estudian los aspectos de toxicología del fármaco en el contexto de la Química Legal, abarcando desde la toma de muestras en fluidos

biológicos, revisando las técnicas y los métodos principales para identificar y determinar la concentración de **glutetimida** en el organismo, además de discutir las ventajas y desventajas en su aplicación con fines forenses.

También se reunieron datos que permiten establecer la relación de la trascendencia de la **glutetimida** con el índice de suicidios de personas que consumieron este producto.

2.0 INTRODUCCIÓN.

Regularmente, cuando un paciente toma el medicamento prescrito por el médico, espera conseguir la rápida eliminación del mal físico o psíquico que lo llevó a la consulta médica y así continuar con su vida normal. Una persona con problemas de ansiedad y falta de sueño, como consecuencia del estrés, problemas físicos, laborales, económicos y familiares, que afectan a gran parte de la población, puede ser la indicada para emplear sedante-hipnóticos como la **glutetimida**, la cual además de disminuir la ansiedad, produce sedación y una amnesia ligera que ayuda a conciliar el sueño.

También es común la prescripción de este fármaco en el control de síndrome de abstinencia en tratamientos clínicos de supresión de etanol y desintoxicación de fármacos de abuso, en los cuales el paciente no duerme durante días enteros y la ansiedad se presenta de manera extrema.

Asimismo en algunos casos de epilepsia y estados convulsivos, la **glutetimida** proporciona la relajación y tranquilidad necesarias para llegar al sueño profundo, no excluyendo los pacientes cancerosos o con enfermedades crónico degenerativas, los cuales al ver próximo el término de su vida no duermen. A estos pacientes el médico les administra fármacos sedante-hipnóticos como los barbitúricos, las benzodiazepinas y las piperidionas (**glutetimida**); los dos primeros tienen la desventaja de producir dependencia física y psicológica, además de tener un costo elevado en tratamientos largos. Sin embargo, a pesar de que la **glutetimida**, es de bajo costo, no adictiva y de excelente actividad farmacológica, no representa una gran ventaja en comparación con los problemas que acarrea el uso continuo del

fármaco, más allá de los 15 días de tratamiento, ya que el suministro prolongado de sedante-hipnóticos en general es una práctica médica irracional y peligrosa.

En el caso de aquellos pacientes que consiguieron al principio de la medicación, la tranquilidad, la eliminación de la ansiedad, el sueño profundo y continuo, sin sobresaltos, ni interrupciones; al continuar usando la **glutetimida**, se produce su acumulación progresiva en el organismo, permaneciendo en una sobredosis continua, que se manifiesta principalmente con una depresión que asciende de leve a profunda en función del tiempo y de la persona, además de presentarse efectos psicóticos y tendencias suicidas. O hasta llegar a estados depresivos en los que se toma más allá de la dosis prescrita y aparece la intoxicación aguda que se presenta en variaciones cíclicas del coma, letargo, estupor, coma profundo y muerte.

Asimismo, cuando existe el problema de la automedicación, la persona desconoce la dosis correcta y el tiempo de uso del fármaco, por lo que puede llegar rápidamente a la intoxicación aguda con la **glutetimida**. Enfocando este aspecto puede haber dos tipos de casos:

- a) El de la persona deprimida al extremo por motivos diversos, que al encontrar un frasco de **glutetimida**, ingiere todo su contenido con resultados generalmente mortales. En este caso el individuo pudo no haber tenido antecedentes de depresión, generada por el consumo y acumulación del fármaco, tal vez ni siquiera la había probado, sino que tomó lo que estaba al alcance de su mano para lograr su propósito, por lo que esta acción no se contempla en el objetivo de este trabajo.
- b) Y el del paciente que le prescribieron o el individuo que se autorecetó la **glutetimida** por falta de sueño y con su consumo continuo, aumento

la probabilidad de llegar a la depresión profunda, que le provoco la idea o la tendencia suicida y a consumar el hecho.

El suicidio es multifactorial y complejo, pero en este caso se explica por su relación con la depresión causada, por que la **glutetimida** actua como un depresor del SNC cuando se rebasa la dosis terapéutica. Para determinar el momento al cual se llega a la dosis tóxica, se plantearon diversas técnicas para la determinación de **glutetimida** en muestras biológicas y se establecen a nivel forense, las causas del deceso de una persona.

Se revisaron las estadísticas de suicidios en México para relacionar la tasa de mortalidad correspondiente al uso de **glutetimida** y se encontró que los suicidios están separados por rango de edades y sexo, en donde el suicidio mismo es la causa de la defunción, sin haber una separación entre los diferentes tipos o formas de suicidios, lo cual no ayuda a distinguir el alcance del riesgo de los fármacos. En este sentido, se manejan estadísticas de defunciones en España y países sudamericanos, en donde las tasas de suicidios se dividen por el modo del hecho y en la parte de suicidios por intoxicación se encuentra la intoxicación genérica y por grupo específico de fármacos.

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La **glutetimida** es un principio farmacéutico con actividad sedante-hipnótica, su administración mas alla de los 15 días en tratamientos de falta de sueño y ansiedad, provoca depresión en aumento progresivo hasta llegar a casos de suicidio, como se ha visto en el transcurso de su permanencia en el mercado desde 1954.

La dosis diaria que se ingiere es aumentada por la liberación de la **glutetimida** que se acumulo previamente en el organismo, desde el principio de la administración. Al elevarse la cifras sanguineas del fármaco por arriba de la concentración terapeutica, se llega a la dosis tóxica que promueve una depresión que se va acentuando con la ingesta continua y el tiempo, por el efecto adverso que tiene la sobredosis de el fármaco en el SNC.

La determinacion forense de la **glutetimida** y sus metabolitos, así como la revisión de sus propiedades quimicas, farmacologicas y toxicologicas, nos ayudan a establecer la razón de la acumulación del fármaco en el organismo y a diferenciar si la depresión es aplicable a la **glutetimida** o a su metabolito principal, para poder proponer una solución objetiva al problema planteado.

4.0 OBJETIVOS.

En base a la problemática referida nos vamos a enfocar en la revisión de las propiedades químicas de la **glutetimida** para saber porque se origina la acumulación en tejidos y organos, dando paso al aumento de la concentración en el organismo y a la sobredosis.

Tambien se va a investigar la farmacología y toxicología de la **glutetimida** haciendo el estudio de la formación de los metabolitos para saber si son los responsables de la depresión en el SNC.

Se exponen los medios usados en el análisis forense de los indicios y muestras biologicas para llegar a precisar el hecho suicidia, por el uso de **glutetimida** en intoxicación crónica y aguda.

Se revisaran los datos estadisticos que nos ubiquen en la magnitud del problema causado por la ingestion prolongada, sin control médico de la **glutetimida**.

Los suicidios por intoxicación aguda en la ingestión masiva de **glutetimida** no estan contemplados en el objetivo de trabajo, a menos que la depresión que los antecedió tuviera como causa el consumo crónico del fármaco.

5.0 MARCO TEÓRICO DE LA GLUTETIMIDA.

5.1 PROPIEDADES QUÍMICAS.

El principio activo **glutetimida** de nombre comercial Doriden, se introdujo al mercado en 1954, como ansiolítico, sedante-hipnótico o tranquilizante, con actividad farmacológica y estructura química similar a los barbitúricos, sin el problema de la adicción. El fármaco está incluido en un grupo representativo de piperidonas, como metiprilón, piritildiona, taglutimida y talidomida.^{1,2,3.} En base al ciclo de 5 carbonos y el grupo imida, se le dan los siguientes nombres a la **glutetimida**, en la figura 1.

Nombres Químicos: 3-etil-3-fenil-2,6-piperidiona.
3-etil-3 fenil-2,6-dicetopiperidina.
2-etil-2-fenilglutarimida.

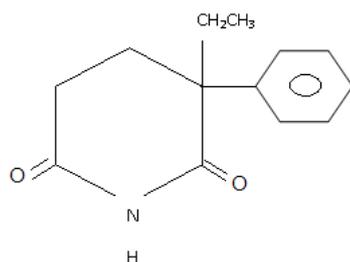


Figura 1. Estructura de la **glutetimida**. (Tomado de:Willson,1997).

La **glutetimida** es un polvo cristalino blanco, sin olor y de sabor amargo, pf. 84°C, es libremente soluble en acetato de etilo, acetona, éter y cloroformo, soluble en etanol y metanol, y es prácticamente insoluble en agua. Se vende como mezcla racémica, a pesar de que el isómero

dextro (+176°) es 3 veces más potente que el isómero levo (-181°). Tiene 3 picos de absorción de luz ultravioleta (UV) máx. en metanol, 251, 257 y 263 nm. Como se observa en la figura 2.

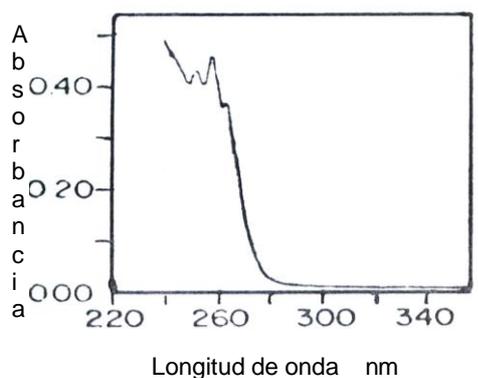


Figura 2. Glutetimida, espectro de UV en metanol. (Tomado de: Klaus, 1991).

Lo cual nos ayuda a la identificación y cuantificación por cromatografía en capa fina (TLC), por absorción UV, cromatografía de gases (GC) y cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). Su presentación: tabletas y cápsulas de 250 mg para el efecto sedante y 500 mg para el efecto hipnótico.^{3,5.}

En la farmacopea de los Estados Unidos, USP XXIII, la identificación de la **glutetimida**, es mediante: espectroscopia de rayos infrarrojo (IR), absorción de rayos UV, TLC y punto de fusión, su cuantificación es por TLC con curva estándar y por HPLC con detector de UV. Las cápsulas adicionalmente llevan una prueba de disolución en agua a 100 revoluciones/minuto (rpm) y cromatografía en columna, a las tabletas también se les realizan prueba de disolución en agua a 50 rpm y HPLC, todo medido con detector de UV.^{6,7.}

5.2 RELACIÓN ESTRUCTURA- ACTIVIDAD.

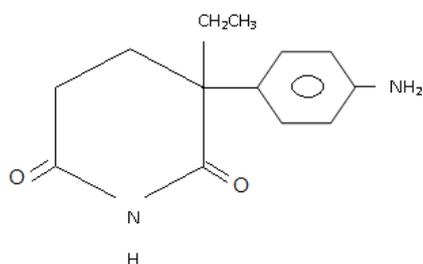
Existen controversias para establecer la relación de la estructura con la actividad, la **glutetimida** y la aminoglutetimida sólo se diferencian por un grupo amino en el carbono 4 del ciclo aromático, (ver figura 3), pero la actividad sedante-hipnótica desaparece al igual que los problemas de acumulación y se convierte la aminoglutetimida en un principio activo usado en tratamiento de carcinoma metastásico de mama y cáncer de próstata, por el bloqueo que realiza en la síntesis de estrógenos, en casos de hiperaldosteronismo secundario.^{8,9.}

La fenglutarimida es un anticolinérgico que sólo se diferencia en un dietilaminoetil, en lugar del etilo en posición 2 del ciclo piperidónico de la **glutetimida** que tiene efectos tóxicos anticolinérgicos, es decir, por un solo radical la actividad farmacológica principal de una se transforma en los efectos tóxicos de la otra.^{10,11.}

Proveniente del isómero **d-glutetimida** en la Fase I de su metabolismo la **4-hidroxi-glutetimida** que es su metabolito principal, se diferencia por un hidroxilo en el carbono 4 del ciclo piperidónico, sin embargo está reportado que tiene el doble de la actividad sedante-hipnótica de la **glutetimida**, a pesar de ya haber ganado el carácter hidrofílico y estar encaminado a la excreción renal.^{4,12.}

También en la comparación de la **glutetimida** dextrógira con la levógira, el fármaco dextro tiene hasta 3 veces más actividad que su imagen especular, por lo que el receptor específico al isómero dextro probablemente modifica de manera ligera su tridimensionalidad, para tomar al isómero levo y hacerlo participe de la actividad o se puede

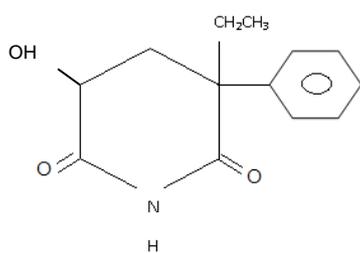
tratar de dos receptores diferentes, uno menos específico, el que se acopla con el isomero levo.^{13,14,15.} Esto se representa en la figura 3.



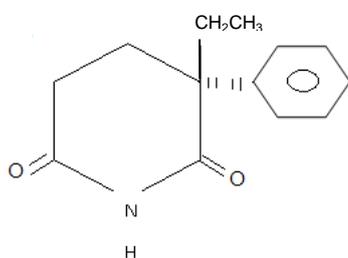
aminoglutetimida.



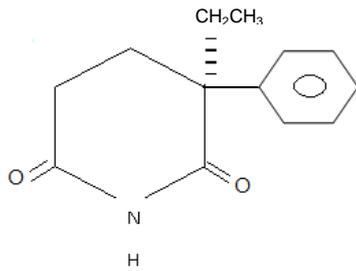
fenglutarimida.



4-hidroxi-glutetimida.



***d*-glutetimida.**

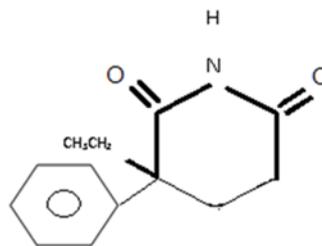


***l*-glutetimida.**

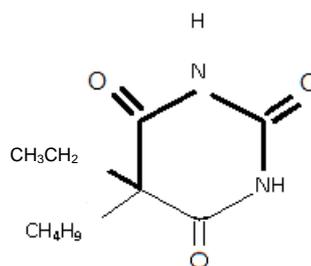
Figura 3. Estructuras que cambian su actividad. (Tomado de: Madroñero, 1981).

Asimismo la configuración de las piperídionas y los barbitúricos tienen una parte común que los hace estructuralmente específicos, es decir que a pesar de que la molécula central tiene diferentes radicales que les cambian sus propiedades, se observa una fracción que puede ser la que se adapta a la estructura tridimensional de los receptores para formar un complejo.^{16,17} Esto se representa en la figura 4.

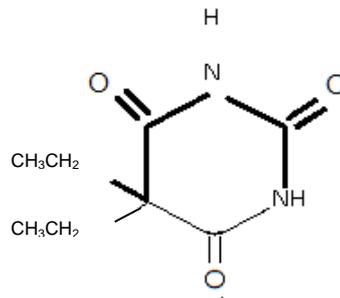
Glutetimida
Sedante-Hipnótico
Tranquilizante



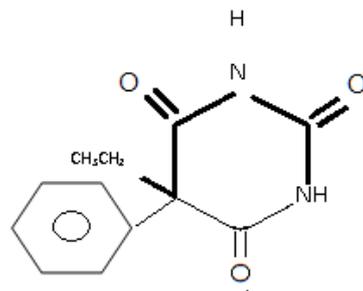
Butetal
Sedante-hipnótico
Tranquilizante



Barbital
Sedante-hipnótico
Tranquilizante



Fenobarbital
Sedante-hipnótico
Tranquilizante



Talidomida
Sedante-hipnótico
Tranquilizante

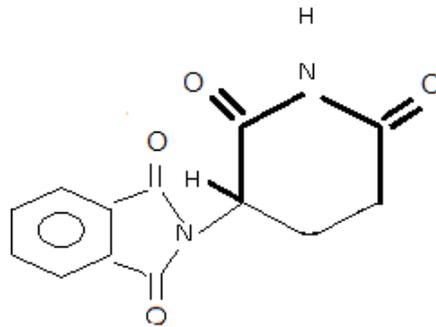


Figura 4. Estructura de piperidionas y barbitúricos. (Tomado de: Stockley, 1981).

También en la figura 4, se presenta una relación que involucra, la actividad sedante-hipnótica, con el ciclo dicetopiperidínico de la **glutetimida** y el ciclo barbitúrico, lo cual prueba que existe un receptor especial en el sitio de acción de estos fármacos, que se acopla a los sitios semejantes de su estructura molecular para dar la actividad. La

fórmula estructural está asociada al tiempo de estancia del fármaco en el organismo, al observar que sustituyentes de cadena más larga son de acción más prolongada y que los diferentes radicales en ellos no afectan la actividad principal, aun cuando tienen doble ligadura en su ciclo como el secobarbital y el pentobarbital, la que se sale completamente de este idea es la aminoglutetimida y la fenylglutarimida, por su actividad radicalmente diferente con mínima diferencia estructural. ^{9,16,18.}

Una relación exacta estructura-actividad, sólo es posible mediante el análisis estadístico a largo plazo y datos clínicos que corroboren en base a estudios detallados los efectos terapéuticos, secundarios y tóxicos de un fármaco. La revisión de la estructura y la reactividad química, forma, tamaño, distribución de grupos funcionales, polaridad, impedimentos estéricos, disposición estereoa(cis-trans), rotación óptica, quiralidad, resonancia, efectos inductivos, distribución electrónica y afinidad a los receptores, está enfocada en la síntesis de nuevos fármacos activos o también a establecer la relación entre la actividad farmacológica y la nueva ubicación de grupos funcionales iguales o diferentes, en un fármaco ya conocido que se va a modificar en la molécula central, cada movimiento involucra un cambio en los parámetros mencionados, pero los más importantes son la actividad farmacológica y la afinidad con su receptor. ^{2,15,19.}

En resumen, sin restar la importancia de la molécula central de un fármaco, ni que el metabolismo se realiza en una serie de cambios en los grupos funcionales, tal vez lo más importante es que la **glutetimida** sea estructuralmente específica con el receptor, que puede ser una porción muy limitada de una macromolécula de naturaleza proteínica, como el caso del complejo macromoleculador pentamérico receptor de ácido gama aminobutírico (GABA_A), el cual no puede sufrir cambios

conformacionales específicos, por lo que el fármaco debe ser totalmente complementario. Cuanto mayor sea la especificidad fármaco-receptor, mayor será la actividad biológica, menor será la dosis y por consecuencia se reducirán los efectos indeseables y tóxicos.^{20,21.}

5.3 FARMACOCINÉTICA.

Aunque la dosis en la administración de la **glutetimida** es de 250 mg para el efecto sedante y 500 mg para el efecto hipnótico, generalmente solo se consume por su acción hipnótica en trastornos de sueño, la acción sedante e hipnótica del fármaco reduce la ansiedad sin ejercer una disminución en las capacidades motoras o mentales del paciente, es decir que el grado de depresión es mínimo a la dosis terapéutica usada para su eficacia, ya que la **glutetimida** es un depresor del SNC en niveles de dosis ligeramente mas altos que la dosis terapeutica.^{30,31.} Sus aplicaciones en general se muestran en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Usos de los fármacos sedante-hipnóticos. (Tomado de:Katzung,2007).

- **Alivio de ansiedad**
- **Hipnosis**
- **Sedación y amnesia (procedimientos médicos quirúrgicos).**
- **Tratamiento de epilepsia de estados convulsivos**
- **Componente de anestesia equilibrada**
- **Supresión de alcohol y drogas de abuso**
- **Relajación muscular en trastornos neuromusculares específicos.**
- **Auxiliar de diagnóstico en psiquiatría.**

En la administración de la dosis de **glutetimida** prescrita por el médico o autorecetada que se ingiere diariamente, se produce una acumulación en los tejidos del cuerpo, posteriormente su liberación continua acerca a la persona a una sobredosis que involucra una depresión notable en el SNC, rebasando la sedación y la hipnósis para entrar en niveles tóxicos no deseados. O visto de otro punto, de 3 a 6 hrs después de haber ingerido la **dl-glutetimida** en dosis de 500 mg, se tendrá una concentración de 7.5 µg/mL en sangre, que al participar en el metabolismo, la mitad de la mezcla racémica (**d-glutetimida**) se transformara en una cantidad equivalente de **4-hidroxi-glutetimida** pero con el doble de actividad del fármaco original. La toma siguiente repondrá los 7.5 µg/mL para la actividad terapéutica, más lo que se esté liberando del tejido graso, cerebro, médula espinal, músculo, etc. Y tomando en cuenta que la acumulación en los tejidos puede durar hasta 4 semanas después de haber dejado de tomar el medicamento; mientras se mantenga la dosis, el paciente tomo un camino directo a la intoxicación, debido a que la concentración tóxica es de 10µg/mL en sangre, por su bajo margen de seguridad ya que la dosis efectiva y la dosis tóxica están muy cercanas y la concentración letal aproximada en sangre es de 20 µg/mL. Sin perder de vista que la **4-hidroxi-glutetimida** está elevando su concentración también, aunque ya es un poco más hidrofílica por la Fase I del metabolismo en la que participo, por lo que tiende a la excreción renal.^{32,33.}

Al momento de la ingesta de la **glutetimida** en su forma farmacéutica oral, ya sea en cápsulas o tabletas, se inicia un largo recorrido con la liberación del fármaco en el estómago, donde se disgregan los gránulos hasta llegar a la disolución, esto es un factor necesario para la

absorción, mientras más finamente estén divididas las partículas, éstas tiene mayor superficie de contacto y la solubilidad es mayor. La **glutetimida** al ser un fármaco neutro no se ioniza o parcialmente se ioniza con el ácido estomacal, por lo que la absorción se realiza rápidamente, ya que el fármaco tiende a ser muy lipofílico y permanece no ionizado al pH del estómago y del intestino. Por supuesto la teoría del pH solo es aplicable a compuestos en solución, los compuestos insolubles no se absorben, por lo que todo lo que tienda a favorecer la solubilidad aumentará la velocidad de absorción, la formación de complejos o la precipitación actuarán en contra. También se reporta que la **glutetimida** se absorbe en mayor proporción en el duodeno ya que la absorción es diez veces mayor que en el estómago por la extensión de la superficie intestinal. Tomando en cuenta que la difusión pasiva en el tracto GI depende de la concentración, el fármaco pasará del lado de mayor concentración al de menor concentración, así como también de las características de polaridad de los grupos funcionales diversos, que provocan su retención en membranas celulares, a su acumulación en tejidos adiposos y al peso molecular, que en el caso de la **glutetimida** no es selectivo en su absorción porque es una molécula pequeña.^{9,19.}

Una vez cruzado el tracto GI, ocurre la difusión de las moléculas a la circulación sanguínea, hasta que el fármaco llega a su sitio de acción. Durante su distribución en el organismo, la **glutetimida** se une en un 54% a proteínas plasmáticas para hacer su recorrido del plasma, a líquido extra celular, líquido intracelular y organelos de un grupo de células específicas donde encuentra afinidad, también se incorpora rápidamente a los tejidos grasos, de cerebro y médula espinal. La **glutetimida** tarda 30 min en presentar su efecto y de 1 a 6 hrs para alcanzar su concentración máxima en la sangre. Se excreta en la leche

materna causándole sedación al lactante; menos del 2% se excreta inalterada en la orina y hasta el 2% de la dosis se encuentra en las heces. La duración de la acción es de 4 a 8 hrs y su vida media ($t_{1/2}$) en el plasma es de 10 a 12 hrs, lo anterior sucede durante la absorción, distribución y metabolismo de la **glutetimida**, la explicación de su acumulación está en función de su carácter lipofílico y volumen de distribución como se describe más adelante.^{2,5.}

La **glutetimida** casi se metaboliza completamente en el hígado 95% y una parte en la vesícula biliar, pero la fracción que está acumulada no participa en el metabolismo en corto plazo. Datos del fármaco implican que se une 54% a las proteínas plasmáticas en la distribución; pero en el análisis forense de un cuerpo exhumado 6 meses después de su muerte, se aislaron **glutetimida** y amobarbital en el magma del esqueleto, en un caso de sobredosis por acumulación, también en el análisis toxicológico de muestras de músculo esquelético de un cadáver de 2 semanas se identificó la **glutetimida**. Y en su interacción con otros fármacos como la warfarina, el dicumarol y el acenocumarol, no deben ser administrados hasta mínimo 4 semanas después de haber dejado de tomar **glutetimida**, todo esto nos habla de la capacidad del fármaco para acumularse en los tejidos.^{24,26.}

Como muchos fármacos la **glutetimida** se une fuertemente a proteínas plasmáticas y esta asociación no se filtra fácilmente por el glomérulo, además de que la naturaleza lipofílica de las membranas tubulares renales, facilita la resorción de los compuestos hidrofóbicos. Si únicamente dependiera el tiempo de acción de un medicamento en la excreción renal, la mayoría de ellos tendría disminución de actividad sumamente retardada.^{1,27.}

De ahí la importancia de la biotransformación, la cual modifica compuestos lipofílicos en productos más polares o hidrosolubles, que se excretan más fácilmente, por ejemplo barbitúricos, benzodiazepinas y otros sedante-hipnóticos, tendrían $t_{1/2}$, muy largas en el organismo sino fueran biotransformados. También en algunos casos el metabolismo resulta en subproductos o metabolitos más activos que el fármaco original, incluso más tóxicos, teratógenos o carcinógenos. En el caso de la **glutetimida** el isómero dextro se transforma en 4-hidroxi-2-etil-2-fenilglutarimida o **4-hidroxi-glutetimida**, el cual es el metabolito principal. El isómero levo predominantemente se metaboliza en 2-(1-hidroxi-etil)-2-fenilglutarimida (figura 5), después cada uno de ellos se deshidrata y pierde acetaldehído para formar otros dos metabolitos diferentes, que se siguen hidroxilando para dar un total de ocho metabolitos conocidos, entre ellos la **4-hidroxi-glutetimida** siempre está presente en mayor proporción, mientras haya **glutetimida** ingiriéndose y acumulada, por lo que es difícil discriminar cual contribuye más con los efectos secundarios.^{2,8,34.}

En el metabolismo se busca introducir una serie de reacciones químicas en el fármaco original para que se transforme de una sustancia liposoluble a hidrosoluble y pueda ser eliminada por el riñón sin reabsorberse o evitar que encuentren una barrera biológica en la que se disuelvan volviendo a penetrar a las células. La oxidación, reducción e hidrólisis, son procesos de metabolismo de Fase I, en donde la **glutetimida** se convierte en un metabolito de mayor polaridad, mediante la introducción o exteriorización de nuevos grupos funcionales, haciéndola más hidrofílica y facilitando su excreción renal.^{5,19.}

La **d-glutetimida** se convierte en Fase I en **4-hidroxi-glutetimida** un 45% y está por deshidratación en 2-etil-2-fenilglutaconimida en un 2%,

la **l-glutetimida** se hidroxila a 2-(1-hidroxi-etil)-2-fenilglutarimida un 45% y está por pérdida de un acetaldehído forma 2-fenilglutarimida un 4%, los dos productos hidroxilados pasan a glucuronidación, pero antes la **4-hidroxi-glutetimida** regresa con el doble de actividad, a los sitios blanco o diana, como se observa en la figura 5. ^{2,4,8}.

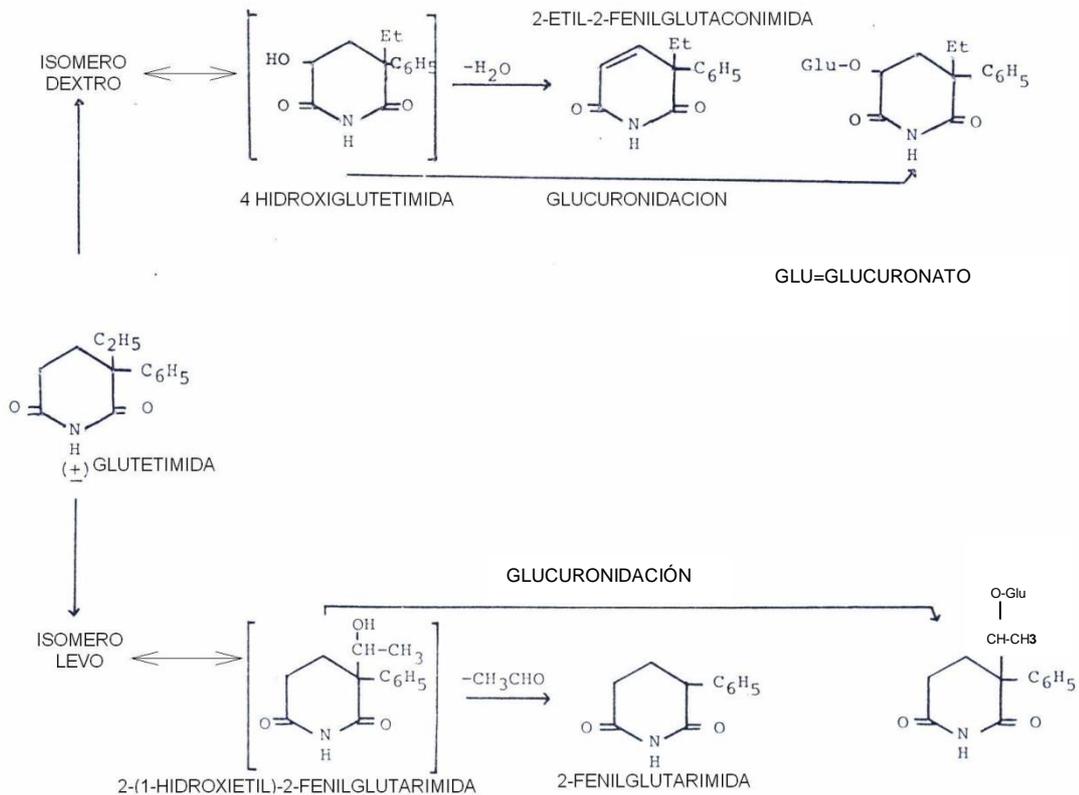


Figura 5. Reacciones de Fase I y Fase II de la **dl-glutetimida**. (Tomado de: Klaus, 1991).

La mayoría de los tejidos tienen actividad metabólica considerable como todo el aparato digestivo, pulmones y piel. Es decir, éstos son preponderantes en esta actividad, pero el hígado es el órgano principal en el metabolismo humano, sin olvidar al páncreas y al duodeno donde se realizan las transformaciones microbianas por la flora intestinal. ^{2,9} En

el hígado se va a realizar un metabolismo intenso de la **glutetimida**, lo que influye fuertemente en su biodisponibilidad y en las cifras sanguíneas o sistémicas. ^{15,18,35.}

En resumen, una vez administrado el fármaco en el organismo por vía oral, puede ser absorbido en el estómago o en el intestino delgado, cruzando las barreras celulares hasta llegar al torrente circulatorio. La actividad farmacológica se inicia en cuanto la **glutetimida** es distribuida en el cuerpo acoplándose a los organelos de las células blanco o diana a la acción biológica que va a realizar en ellas, inmediatamente inicia la biotransformación en esas células o en su redistribución hacia el hígado principalmente, llámese por mecanismo de hidroxilación de Fase I o mecanismos de glucuronidación de Fase II las cuales facilitan su excreción por vía renal, esto se ejemplifica en un diagrama simple de farmacocinética, en la figura 6. ^{2,5.11.}

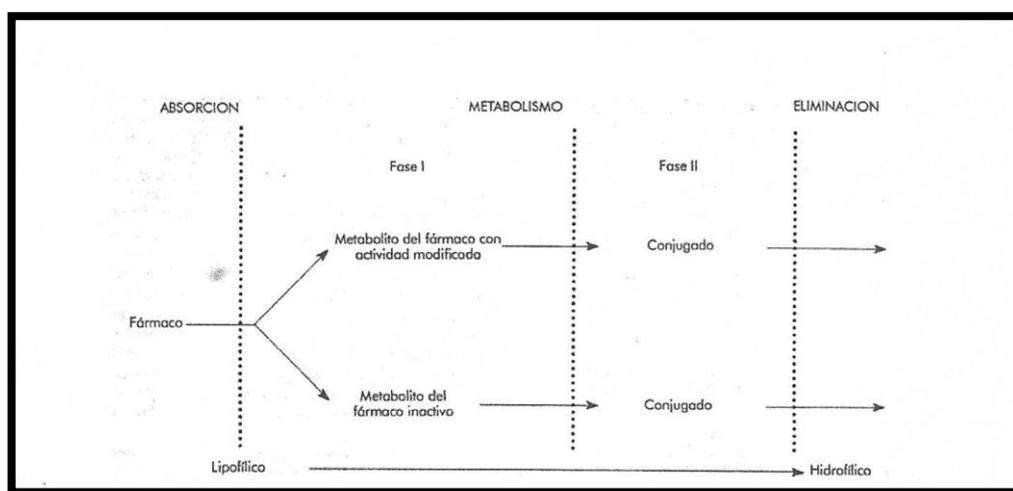


Figura 6. Biotransformación de los fármacos. (Tomado de:Flores,2008).

Por lo tanto un fármaco hidroxilado en Fase I como la **glutetimida** a **4-hidroxiglutetimida**, forma una molécula hidrosoluble que por proceso

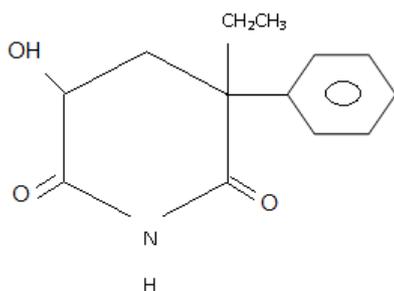
de Fase II se conjuga con ácido glucurónico con la ayuda de la enzima microsomal glucuronil transferasa y se desecha por la orina. ^{5,32.}

En la biotransformación de la **glutetimida** por mecanismo de Fase I, se efectúan cambios en los grupos funcionales, en los que predomina la hidroxilación, que produce los siguientes metabolitos. ^{4.}

- a) 4-hidroxi-2-etil-2-fenilglutarimida (**4-hidroxi-glutetimida**).
- b) 2-(1-hidroxi-2-fenilglutarimida).
- c) 3-hidroxi-2-etil-2-fenilglutarimida.
- d) 2-etil-2-(4-hidroxifenil)glutarimida.
- e) 2-etil-2-(3,4-dihidroxifenil)glutarimida.
- f) 2-etil-2-(3,4-dihidroxi-1,5-ciclohexadien-1-il)glutarimida.
- g) 2-etil-2-fenilglutaconimida.
- h) 2-fenilglutarimida.

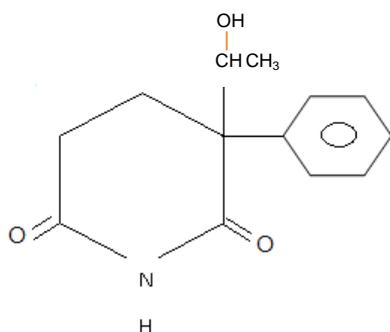
De los cuales los productos a y b son los metabolitos principales obtenidos por hidroxilación alifática y del ciclo piperidiónico, en mecanismos de Fase I, estos se esquematizan en la figura 7. ^{1,22,23}

- a) 4-hidroxi-2-etil-2-fenilglutarimida. **4-hidroxi-glutetimida.**



Metabolito de la **d-glutetimida**

b) 2-(1-hidroxietil)-2-fenilglutarimida.



Metabolito de la **l**-glutetimida.

Figura 7. Metabolitos principales de la **dl**-glutetimida. (Tomado de:Klaus,1991).

En la figura 8, se esquematizan los metabolitos menores.

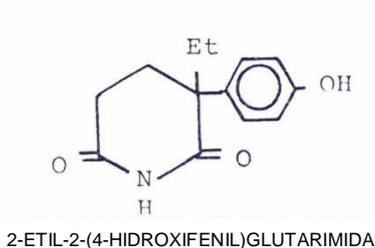
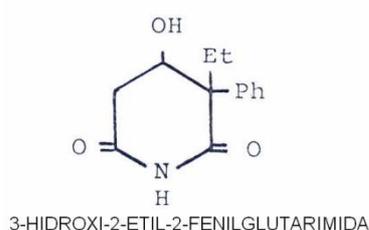
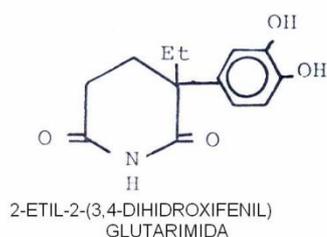


Figura 8. Metabolitos menores de la **glutetimida**. (Tomado de:Klaus,1991).

Las reacciones tóxicas generadas por los metabolitos o el fármaco original, pueden ser imperceptibles a dosis bajas, pero cuando los mecanismos de desintoxicación se han saturado, como en el uso continuo de la **glutetimida**, los metabolitos formados son activos hasta que son excretados en la orina. El índice de mortalidad por el uso de este fármaco, está por arriba de los consumidores de barbitúricos, esto

se debe al tiempo prolongado que permanece la **glutetimida** en el organismo y por qué la sobredosis causa depresión cardiovascular que es mayor a la depresión respiratoria que antecede a la muerte^{4,15,17}.

El metabolismo de los fármacos varía en cada paciente en virtud de las diferencias individuales, mantener la concentración sanguínea y tisular terapéuticamente eficaz, implica factores como dosis y frecuencia de administración, distribución del fármaco, velocidad de metabolismo y eliminación. Esto lo determinan los factores genéticos, edad, sexo, peso corporal y más específicamente, tamaño hepático, función hepática, temperatura corporal y factores nutricionales, además de factores ambientales inductores e inhibidores del metabolismo.^{2,16,21}.

Al ser ampliamente usados los sedante-hipnóticos en los trastornos de sueño y ansiedad, se administran generalmente por vía oral y su velocidad de absorción depende de varios factores. Las benzodiazepinas, son fármacos débilmente básicos, que son absorbidos con mayor eficacia en el duodeno en un medio de pH más alto que el estomacal, por lo que su comienzo de actividad es lento a diferencia de la **glutetimida** y los barbitúricos, que son rápidamente absorbidos por el estómago, debido a sus características lipofílicas. En el pH estomacal (1-2), los fármacos débilmente ácidos o neutros se encuentran en forma no ionizada y por su liposolubilidad se absorben rápidamente hacia el torrente circulatorio, siendo biodisponibles y efectivos terapéuticamente sin necesidad de recurrir a la vía intravenosa. Algunos ejemplos de fármacos con propiedades ácido-base.^{5,13,18} Se representan en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Fármacos con propiedades ácido-base. (Tomado de: Willson 1997).

FÁRMACOS CON CARÁCTER ACIDO	
ACETAMINOFEN	ETAMIVAN
ACETAZOLAMIDA	HIDROCLOROTIAZIDA
AMINOFILINA	FENOLES
BARBITURATOS	FENILBUTAZONA
CLOROTIAZIDA	SALICILAMIDA
CLOROZOAZONA	ACIDO SALICILICO
COUMADINA	SULFADIAZINA
DIFENILHIDANTOINA	SULFISOXASOL

FARMACOS NEUTROS Y DEBILMENTE BASICOS	
MEPROBAMATO	DIAZEPAM
ETINAMATO	CARISPRODOL
GLUTETIMIDA	METACUALONA
CAFEINA	FENACETINA

FÁRMACOS CON CARÁCTER BÁSICO	
CLORDIAZEPOXIDO	NICOTINAMIDA
CLOROQUINA	QUININA
CLORPROMAZINA	TIORIDAZINE
METAPRILENO	QUINIDINA

La distribución o transporte de la **glutetimida** unido a las proteínas plasmáticas, es un proceso dinámico que solo depende de la circulación sanguínea para llegar a los gradientes de concentración y permeabilidad en los tejidos correspondientes, dado que el tubo digestivo es solo

accesible a sustancias liposolubles, solo serán estas las que entren por esta vía.^{2,3.}

La liposolubilidad y el volumen de distribución del fármaco son determinantes para que la **glutetimida**, en particular penetre al SNC con una velocidad adecuada. Es decir lo más liposolubles penetran más rápido y llegan a los sitios de actividad farmacológica, en menor tiempo, en el mismo lapso estos fármacos son retenidos en tejidos adiposos, para su lenta liberación posterior.^{3,10,14.}

La redistribución de estos fármacos, del SNC a otros tejidos, es definitiva en la bioeliminación de los sedante-hipnóticos. Algunos estudios demuestran que la **glutetimida** se redistribuye con rapidez desde el cerebro, hacia tejidos de gran flujo sanguíneo, como el musculo esquelético y después a los de distribución sanguínea menor, como el tejido adiposo. Esta redistribución contribuye a la terminación o cese de la actividad farmacológica en el SNC, explicando la lenta biotransformación de estos fármacos, la eliminación prolongada de ellos y su larga permanencia en el organismo al concentrarse en tejidos adiposos.^{11,20.}

Otro aspecto, es que la **glutetimida** por sus características lipofílicas, tiene penetración placentaria y llega al feto, por lo que sí es administrada en el periodo anterior al nacimiento contribuyen en la depresión de las funciones vitales del nonato y después le produce síndrome de abstinencia.^{10,11.}

La biotransformación requiere de la redistribución de la **glutetimida** de tejidos diferentes al cerebro, para la terminación de sus efectos en el SNC y su cambio a metabolitos hidrosolubles es vital para la depuración final de estos fármacos. Los sistemas enzimáticos microsómicos del

hígado son los encargados de esto, ya que muy pocos sedante-hipnóticos son excretados sin cambio y la $t_{1/2}$ de eliminación de la mayoría depende de la velocidad de su transformación metabólica. Sin embargo, la ruta metabólica de los sedante-hipnóticos por vía de enzimas microsomales, resulta en metabolitos activos, tóxicos o de eliminación prolongada.^{13,15,16.}

Esto complica el estudio sobre la **glutetimida**, porque la $t_{1/2}$ de eliminación de este fármaco guarda poca relación con la duración de sus efectos y tiende a producir con mayor probabilidad efectos acumulativos con las dosis múltiples, que van de somnolencia excesiva, que indica la presencia de metabolitos activos, hasta estados de intoxicación aguda que inicia con la depresión cardiovascular después de los síntomas anticolinérgicos.^{11,20.}

Generalmente una disminución en el funcionamiento hepático, conduce a la reducción de la velocidad de depuración de los fármacos que se metabolizan por vías oxidativas, estos incluyen benzodiazepinas, barbitúricos, **glutetimida** y meprobamato. Esta disminución es producida por la edad, disfunciones hepáticas de cualquier etiología y es causa del aumento significativo de la velocidad de eliminación.^{13,16.}

El efecto inductivo del metabolismo microsómico, en pacientes expuestos a largos tratamientos de **glutetimida**, causa aumento de su propio metabolismo o de otros fármacos, esto contribuye al desarrollo de tolerancia a los fármacos mencionados, aumento de la biotransformación en otros agentes y toxicidad crónica.^{15,18.}

Las interacciones farmacodinámicas se refieren al efecto potencial de un fármaco una vez que llega a sus sitios activos, a diferencia de las farmacocinéticas que representan los mecanismos por los cuales el

organismo absorbe, distribuye, biotransforma y elimina a este. Como se ve en la figura 9.

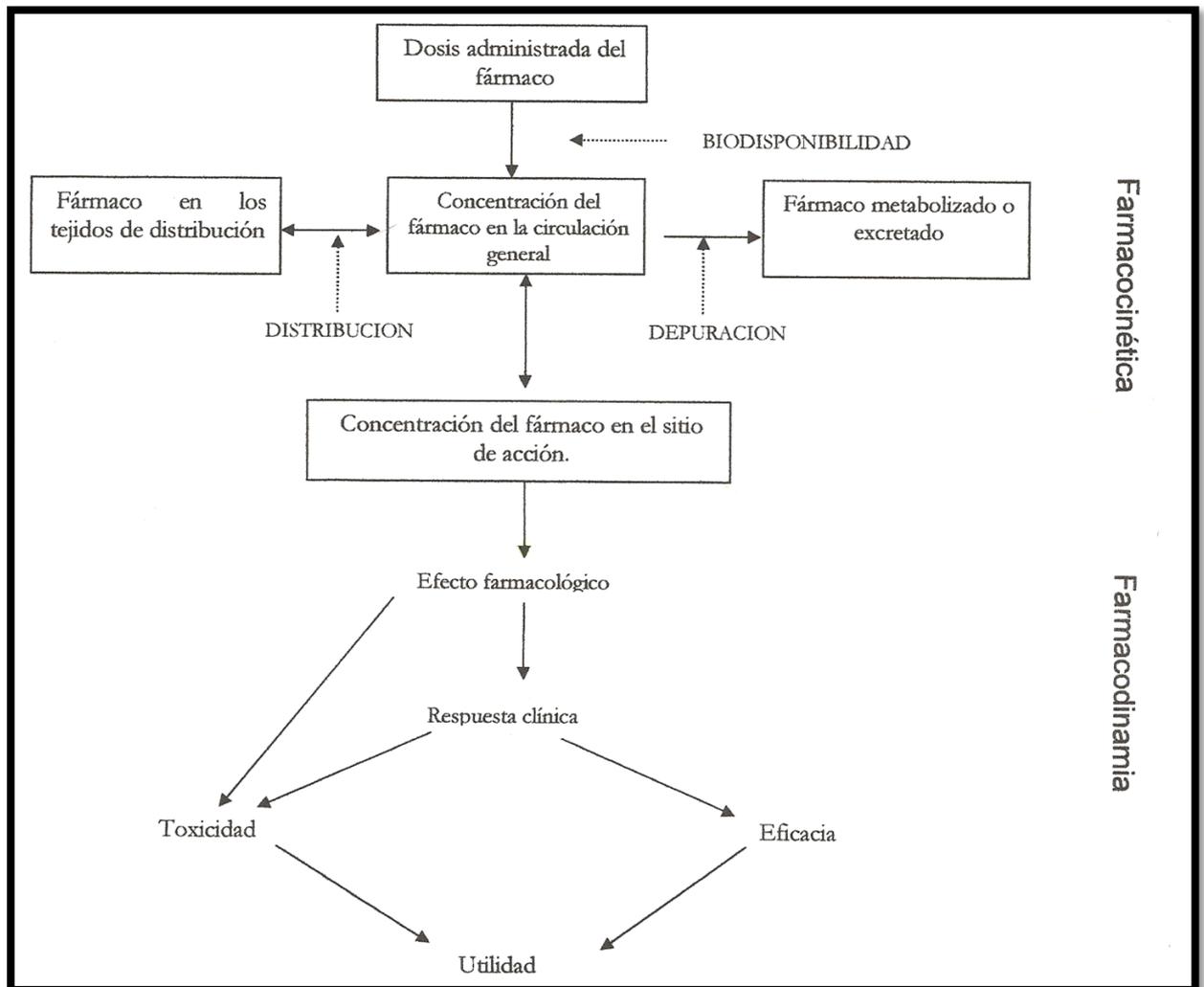


Figura 9. Relación que existe entre los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos en el metabolismo de los fármacos. (Tomado de: Korolkovas, 1988).

Los fármacos que poseen un elevado carácter lipofílico, permanecen unidos en forma específica a la membrana lipídica del retículo endoplasmático, además del sitio activo que ocupan en alguna enzima, por lo que inhiben en forma competitiva el metabolismo de un fármaco administrado simultáneamente, a la vez que inducen la formación de enzimas microsomales que aceleran el metabolismo de alguno de los dos. Entre estos fármacos están algunos sedante-hipnóticos, antibióticos, antidepresivos y anticonvulsivantes.^{1,7,13} Esto se muestra en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Fármacos que afectan el metabolismo de otros fármacos.

(Tomado de:Flores,2008).

Inductor	Fármaco cuyo metabolismo se eleva
Clorociclizina	Hormonas esteroideas
Etclorovinol	Warfarina
Fenilbutazona	Aminopirina, digitoxina, cortisol
Fenitoína	Cortisol, dexametazona, digitoxina, teofilina
Fenobarbital y otros barbitúricos*	Barbitúricos, cloramfenicol, clorpromacina, cortisol, anticoagulantes cumarínicos, desmetilimipramina, digitoxina, doxorubicina, estradiol, fenilbutazona, fenitoína, quinina, testosterona
Glutetimida	Antipirina, glutetimida, warfarina
Griseofulvina	Warfarina
Rifampicina	Anticonceptivos bucales, anticoagulantes cumarínicos, digitoxina, glucocorticoides, metadona, metoprolol, prednisona, propranolol, quinidina

Los pacientes que ingieren barbitúricos o **glutetimida** en forma sistemática requieren dosis más elevadas de lo normal de warfarina, acenocumarol o dicumarol para mantener el tiempo de protrombina

elevado o prolongado. Una reducción o interrupción en el tratamiento con **glutetimida**, produce un aumento de la concentración sanguínea del anticoagulante con efectos tóxicos en forma de hemorragia, por valores elevados del fármaco anticoagulante, debido al aumento de su metabolismo. La **glutetimida** está contraindicada en el cuadro básico de medicamentos del 2012, en el uso de acenocumarol oral, anotando que no debe ser administrado hasta 30 días después de haber ingerido **glutetimida**. La administración simultánea de dos o más fármacos puede ocasionar el deterioro de la eliminación del que se metaboliza con más lentitud y prolongar o potenciar sus efectos farmacológicos. ².

Ocurren efectos similares con fármacos sedante-hipnóticos en relación con anticonceptivos, hipoglucemiantes o incluso etanol. Como se mencionó los psicofármacos como la **glutetimida**, meprobamato, clorpromacina, imipramina y primidona, se consideran inductoras del metabolismo microsómico, es decir incrementan su propio metabolismo y el de otras sustancias, modifican la tolerancia farmacocinética y en tratamientos prolongados se llega a la toxicidad crónica. ^{10,20}.

La **glutetimida** a nivel de metabolismo microsómico hepático, puede dar lugar a la disminución de la eficacia de los antidepresivos, por la inducción de su biotransformación hepática o por potenciación de sus efectos en el caso de anticonceptivos y antipsicóticos. Dicho metabolismo involucra la acumulación de metabolitos activos o tóxicos de elevada $t_{1/2}$. ^{11,20}.

En el caso de la **glutetimida**, que actúa como inductor microsómico hepático, incrementa su propio metabolismo y produce en su biotransformación, principalmente la **4-hidroxi-glutetimida**, cuyo inicio de efecto tóxico es una actividad anticolinérgica prolongada que se demuestra con síntomas de resaca, excitación, visión borrosa, midriasis,

irritación gástrica y dolor de cabeza, en la intoxicación crónica la depresión de ánimo ascendente y en la intoxicación aguda la depresión cardiovascular es mayor a la depresión respiratoria por lo que se llega a variaciones cíclicas del coma hasta llegar al coma profundo, que precede a la muerte. ^{18,36.}

Los fármacos que requieren para su conjugación, sustratos endógenos, como glutatión o el ácido glucurónico, pueden competir por el mismo sustrato endógeno y el fármaco más afín por el sustrato puede abatir las concentraciones de estos en forma eficaz y alterar el metabolismo de otros fármacos que reaccionan con más lentitud. Si estos últimos tienen una curva dosis-respuesta con una pendiente muy pronunciada o un margen de seguridad limitado como la **glutetimida**, puede aparecer potenciación de sus efectos farmacológicos y tóxicos. ^{15.}

De hecho se descubrió que la codeína que es un analgésico, antitusivo y narcótico, produce un efecto sinérgico al mezclarse con la **glutetimida**, este polvo es comparado con los efectos de la heroína aplicada por vía intravenosa, pero más duraderos y con mayores efectos eufóricos, esto se llama "SETS" y presenta un elevado número de muertes en personas entre los 18 y los 37 años, solo se encuentran datos de uso en USA . ^{37,38,39.}

5.4 TOXICOCINÉTICA.

El uso prolongado de sedante-hipnóticos más allá de 2 semanas, puede causar tolerancia, dependencia física y psicológica, intoxicación y malestar por reacciones secundarias, la mayoría de los sedante-hipnóticos pierden su eficacia cuando se usan con regularidad y su prescripción se debe ajustar a la edad, cambios de metabolismo, reservas de grasa (peso corporal) y sensibilidad del individuo. La dosis de la **glutetimida**, debe ir en reducción progresiva desde el principio, para evitar problemas asociados a la acumulación y los efectos graves de supresión o rebotes. Como siempre la dependencia psicológica es peor que la física ya que el paciente está convencido de que al aumentarse personalmente la dosis, llegará a los efectos iniciales del tratamiento, acercándose rápidamente a la sobredosis y la intoxicación crónica.^{12,13,16.}

A pesar de que la **glutetimida** se considera un fármaco no adictivo, se tiene el conocimiento de síntomas específicos de retiro, lo presentan los neonatos de mujeres dependientes al medicamento quienes lo recibieron a través de la difusión placentaria; también una mujer de 37 años, a 2 semanas después del retiro era incapaz de pararse y caminar sin asistencia, siendo que mantuvo una dosis de 5 grs diarios durante 6 años, lo que es difícil ya que una concentración de 10µg/mL en sangre, está asociada a la intoxicación. Cuando la **glutetimida** es retirada la concentración de varias enzimas séricas llegan a los niveles normales, incluyendo la fosfatasa alcalina. Los síntomas de retiro persisten durante varios meses, lo más conveniente es someterse al tratamiento de fenobarbital como sustituto, en dosis de 30 mg por cada 250 mg de **glutetimida**, en todo caso nunca se debe rebasar los 500 mg de

fenobarbital, posteriormente se va reduciendo la dosis en 15 mg diarios, esto básicamente controla las convulsiones, la xerostomía y la pérdida de motilidad intestinal. ^{26,27.}

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación con **glutetimida** son de depresión cortical y del tallo cerebral por lo que la depresión respiratoria es común, también se presentan efectos anticolinérgicos como xerostomía, midriasis, íleo paralítico y atonía de la vejiga. Ocurren espasmos, fasciculaciones y convulsiones, además de que se presentan episodios cíclicos de coma y alerta, que es un síntoma de la reabsorción de la **glutetimida** en el ciclo enterohepático, por lo que la vida media del fármaco se prolonga a más de 100 hrs. Es común la acidosis metabólica, periodos bruscos de apnea, incremento de la presión intracraneal e hipotensión arterial. ^{17,27.}

En tratamientos desintoxicantes ante cuadros de abstinencia aguda, se utilizan ejercicios, terapia psicofarmacológica sustitutiva, terapia conductual, cognitiva y familiar, para llegar a la deshabituación que es incluso más difícil de eliminar que la dependencia psíquica ^{10,30.}

Las acciones tóxicas directas en fármacos de esta clase, resultan en la depresión relacionada con dosis administradas en pacientes ambulatorios, somnolencia aun a dosis bajas pero continuas, deterioro del juicio y disminución de la destreza motora o al conducir, detrimento en las relaciones personales y rendimiento en el trabajo. ^{16.}

No es raro el malestar y trastornos de sueño en el uso de fármacos de $t_{1/2}$ prolongada y es común la confusión en el anciano, que lo lleve al abuso de **glutetimida**, al olvidar que ya hizo la ingesta y volver a suministrarse el fármaco a las pocas horas. ^{20,28,40.}

En dosis más altas, se presenta letargo, agotamientos y síntomas equivalentes a la intoxicación alcohólica cuando se continúa la administración por periodos largos de tiempo. Además, la sensibilidad de cada paciente a los diferentes tipos de fármacos y a la dosis administrada es muy variable, una dosis pequeña de fármaco sedante-hipnótico, en una persona sensible produce una depresión indeseable del SNC, en lo que otro paciente pudiera llegar a esta, con el triple de esa dosis. La variabilidad y sensibilidad, es común en enfermos con trastornos cardiovasculares, respiratorios y hepáticos, también en ancianos y menores de edad. Estudios epidemiológicos acerca de la frecuencia de muertes relacionadas a barbitúricos y **glutetimida** dictaminan a los sedante-hipnóticos como fármacos seguros, lo que no es algo muy congruente con la realidad. ^{39,41,42.}

Algunos datos reportados demuestran que existen al menos 3 muertes por millón de tabletas de diazepam prescritas y 11 muertes por millón de cápsulas de secobarbital prescritas, que es un intento de minimizar el asunto, porque si cada consumidor de esos fármacos ingirió 50 tabletas promedio, el número de muertes serian esas pero por cada 20 mil pacientes, lo que daría una tasa de mortalidad muy elevada. Sin contar con otros factores además del sedante-hipnótico, que influenciara esos datos, como mezcla con etanol u otros depresores, obviamente una sola muerte causada por un fármaco no habla de seguridad. ^{15,18,21.}

La dosis mortal de cualquier sedante-hipnótico es variable y rara de alcanzar, sin embargo en algunos casos de **glutetimida**, fue letal en dosis masivas de 8 a 10 grs de principio activo, es decir de 16 a 20 tabletas. Tan solo una décima parte más de la dosis para alcanzar el efecto hipnótico, una vez obtenido el efecto sedante, puede ser mortal si no se atiende a tiempo, debido al bajo margen de seguridad de este

fármaco. La intoxicación grave produce depresión respiratoria, por pérdida del control vasomotor en el tallo encefálico, la cual puede complicarse por la aspiración del contenido gástrico, en un enfermo no atendido y morir por asfixia.^{10,11,20.}

El término toxicocinética se refiere a la absorción, distribución, excreción, metabolismo de toxinas, dosis terapéuticas, tóxicas y metabolitos. Es el análisis desde el punto de vista farmacológico de agentes químicos (no exclusivamente fármacos) y sus efectos, de dosis normales en pacientes normales y el resultado del uso de dosis excesivas. Un aspecto principal en el estudio de la **glutetimida**, es su volumen de distribución (Vd), el cual se define como el volumen aparente en el cual la sustancia se distribuye en el organismo. Este se calcula a partir de la dosis administrada y la concentración plasmática resultante.^{15,18.}

Si un fármaco se une en forma importante a los tejidos adiposos, al músculo esquelético o penetra inmediatamente en los sitios activos quedando afuera del plasma, implica que la concentración plasmática es baja y por lo tanto el Vd, es muy grande.^{5,13, 14.}

Un Vd pequeño, implica una alta concentración plasmática en relación a la dosis administrada, y por lo tanto una fácil accesibilidad a los mecanismos dirigidos a depurar la sangre como el metabolismo hepático principalmente y la filtración renal.^{20.}

De esta manera la **glutetimida** o las benzodiazepinas, que tienen altos volúmenes de distribución, se encuentran en concentraciones plasmáticas pequeñas, por lo que se prolonga su metabolismo hepático y su $t_{1/2}$ en el organismo. En particular la **glutetimida**, tiene un Vd de 20 a 25 veces superior que fármacos actividad semejante como el

pentobarbital y el diazepam, por lo que en caso de sobredosis de **glutetimida** no funcionan los tratamientos de hemodiálisis y hemoperfusión que son mecanismo artificiales de depuración sanguínea aplicado en hospitales y no son útiles debido a que prácticamente el fármaco no está en la sangre. En el Cuadro 4. Se presenta de manera comparativa algunas características toxicocinéticas de fármacos sedante-hipnóticos. ^{5,14}

Cuadro 4. Propiedades toxicocinéticas de fármacos sedante-hipnóticos.

(Tomado de:Katzung,2007).

Fármaco	V _d (lt./kg)	t _{1/2} con dosis normales (horas)	t _{1/2} con sobredosis (horas)	Concentra- ción tera- péutica máxima (µg/ml)	Tratamiento	Comentarios
Fenobarbital	0.75	60-100	70-120	20	De apoyo. Las ad- ministraciones re- petidas de carbón por sonda naso- gástrica son úti- les	Evítese la sobrecarga con líquidos
Pentobarbital	1-2	20-30	50	50	De apoyo	De acción corta
Hidrato de cloral	0.6	4-8	10-20	15	De apoyo	Gastritis, arritmias. Píldo- ras radiopacas
Glutetimida (Doriden)	20-25	8-12	24-40	0.5	De apoyo	Variaciones cíclicas del coma; midriasis
Etclorovinol (Placidyl)	3-4	10-20	20-100	100	De apoyo	Contenido gástrico rosado o verde de olor penetran- te. Coma prolongado con sobredosis
Metacualona (Quaalude)	1-2	10-40	?	20	De apoyo	Con sobredosis grande, puede presentarse rigidez muscular y mioclono
Diazepam (Valium)	1-2	30-70	50-140	5	De apoyo	La sobredosis mayor es rara a menos que se com- bine con otros fármacos

Esto refuerza la tesis de la alta liposubilidad y acumulación del fármaco, debido a su escasa concentración en plasma a la dosis administrada. Por otro lado, se observa que la **glutetimida** tiene un valor muy superior en el V_d, comparado con barbitúricos y benzodiazepínicos, aunque su

$t_{1/2}$ media es menor, lo que implica que su biotransformación se inicia en los tejidos donde quedo acumulado o en los sitios activos a los que se acoplo, algunos autores remarcan que la vida media de fármaco es mayor de 100 hrs por la reabsorción de la **glutetimida** en el ciclo enterohepatico. ^{1,2.}

Otro factor importante es la depuración, que es una medida de la concentración plasmática de un fármaco que se reduce por unidad de tiempo. ^{3,13,21.} Al haber baja concentración en sangre, la depuración es lenta o mínima, es decir que la cantidad de **glutetimida** removida en función del tiempo es directamente proporcional a su concentración, tomando en cuenta los mecanismos propios del organismo, que son una sumatoria de las depuraciones, como la excreción renal, metabolismo hepático, sudor, heces fecales y aire expirado. Es fácil pensar que un fármaco y sus metabolitos se almacenen en el cuerpo, al no participar en los mecanismos de depuración mencionados y provoquen toxicidad a mediano o largo plazo. En la **glutetimida**, la cual se depura 95% por el metabolismo hepático y solo 5% a través de excreción renal, el aumento notable de orina, debido a la ingesta de líquidos tendrá poco efecto en la eliminación total del fármaco. Las sobredosis de un fármaco modifica los valores toxicocinéticos normales en pacientes intoxicados, por ejemplo la velocidad de disolución de tabletas en el estómago o el vaciamiento gástrico. La **glutetimida** se elimina a una velocidad proporcional a su concentración plasmática, si ésta es muy grande y el metabolismo está saturado, la velocidad de eliminación se hace fija y por lo tanto se prolonga en forma importante la $t_{1/2}$ del fármaco en el plasma. ^{3,5,13.}

Estudios de acumulación de **4-hidroxi-glutetimida** en una persona con intoxicación severa, muestra una curva en donde las concentraciones de **glutetimida** y **4-hidroxi-glutetimida** se expresan como un índice de

actividad y se correlaciona con el estado clínico del paciente. En casos de sobredosis fatal de **glutetimida**, el cerebro queda con niveles altos de **4-hidroxi-glutetimida**, lo que indica su grado de acumulación o su metabolismo acelerado, ya que es autoinductor. La larga duración del coma inducido por una sobredosis se atribuye a una absorción retrasada o a la acumulación del fármaco, más que a una saturación del metabolismo de la **glutetimida** debido a las altas concentraciones de fármaco y metabolito. Se muestra en la figura 10, un análisis de **glutetimida** y **4-hidroxi-glutetimida**, de un paciente intoxicado. ³⁴.

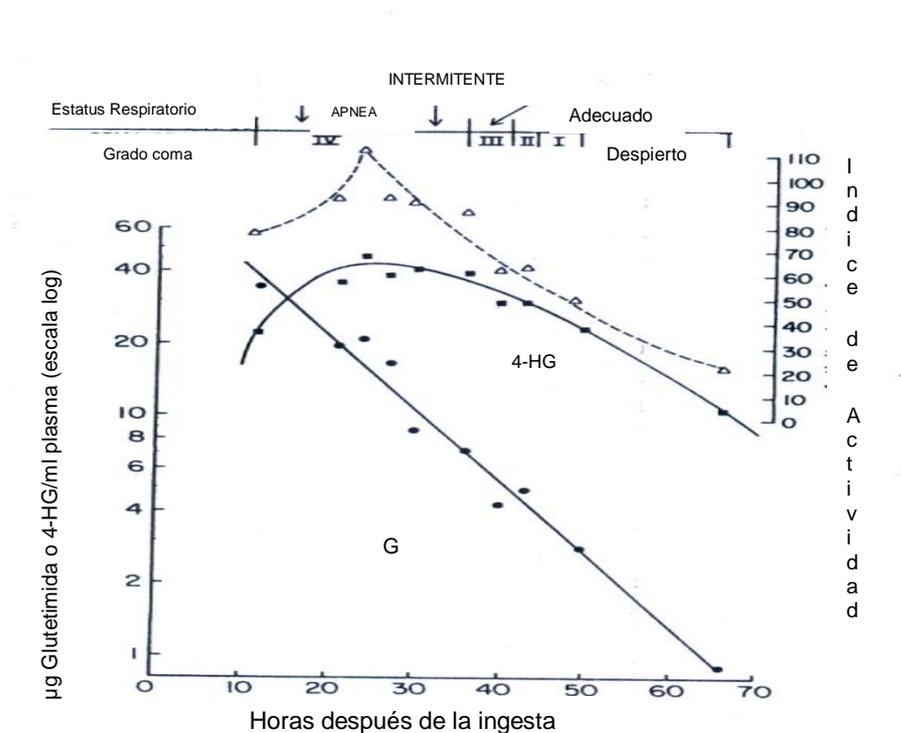


Figura 10. Gráfica semi-logarítmica de concentraciones de **glutetimida** y **4-hidroxi-glutetimida** en un paciente intoxicado. (Tomado de:Hansen,1974).

6.0 ASPECTOS FORENSES DE LA GLUTETIMIDA.

6.1 OBTENCIÓN DE INDICIOS Y MUESTRAS BIOLÓGICAS.

Bajo procedimiento, el grupo de expertos en la escena del crimen delimita el área hasta tener la certeza de que se han retirado todos los indicios que ayuden a conocer la verdad de los hechos, hacen el levantamiento del cadáver y preservan el espacio ya sea abierto o cerrado, para realizar las observaciones de forma metódica, minuciosa y sistemática. Fijan con planimetría, croquis, descripción escrita y fotográfica, el área, lugar de los hechos y principalmente de los indicios, en tomas de vista general, vista media y acercamientos con testigos métricos ya sean reglas o calibradores a un lado de los indicios para tener la medida comparativa y su número, ya que pueden ser cambiados por error, omisión o confusión. Las observaciones del perito van de lo general a lo particular, buscando hasta el mínimo detalle e iniciando a la par la recolección de indicios que serán embalados y etiquetados para ser parte de la cadena de custodia. Los principales pueden ser armas de fuego, instrumentos punzocortantes y contundentes, cuerdas etc., una vez decomisadas las armas, se buscan huellas dactilares en vasos, botellas, muebles, chapas de puertas, autos, vidrios, etc. Se continua con muestras de lo que la observación metódica dicte, si se ve un frasco de medicamento destapado o tirado en el suelo, una caja de medicina semiabierta o en un lugar cercano fuera de ubicación, es decir fuera del cajón de las medicinas por ejemplo o en la cocina; lo que indica que las cápsulas o tabletas, deben ser contadas, embaladas y etiquetadas, al igual que si se encontrara en las

mismas condiciones en el área, sosa cáustica, ácido muriático, veneno para ratas, etc.^{36,43.}

La observación y la pericia lleva hasta el tipo y la cantidad de muestras biológicas que deben de ser resguardadas, son a juicio del perito, ya que en un suicidio disfrazado pudo haber un violación antes de haber colgado el cadáver, las muestras de semen en el lugar del hecho se obtienen de las ropas de la víctima o presunto victimario, ropas de cama, sillones, etc., o donde se detecte usando lámpara de luz ultravioleta. También en la piel de la víctima, en la vagina y labios exteriores, al momento de hacer la autopsia en el caso de muerte, estas muestras se embalan y etiquetan igual, para ser enviadas al laboratorio en la continuación de la cadena de custodia.^{44,45.}

Las muestras de sangre se toman en el lugar de los hechos, observando primero si son por goteo o por impacto, ya que en este caso las gotas marcan la dirección del golpe, lo que indica evidencia de lucha por lo que se elimina la hipótesis de suicidio. También donde hubo sangre siempre hay huellas dactilares, plantares o de calzado, si se tratan de borrar o lavar se utiliza el luminol, el cual indica que hay sangre aunque se hayan usado cloro y detergentes para su retiro, otra ventaja es que el luminol no interfiere con los análisis de sangre. Para obtener muestra de sangre en la autopsia, se prefiere la sangre periférica que fluye libremente sin apretar, no del corazón ni de órganos de la caja torácica, porque si están abiertos por un herida pueden estar contaminados con sangre hística o de otros órganos, se prefiere de venas como la aorta, la yugular o la femoral, de 3 a 5 mL cuando la sangre es escasa en caso de putrefacción o de 50 mL si hay suficiente, se coloca en un vacutainer, embalado y etiquetado. El retiro de sangre de un cuerpo, no se hace en la escena del crimen porque en la autopsia se vería la marca de la aguja

o del catéter y el médico forense tendría que poner a investigación si le fue inyectado algo en el cuerpo, mientras estaba vivo. ^{44,46.}

En el lugar de los hechos, se toman las muestras de sangre, las cuales pueden ser de una o más personas, incluso de animal, estas se deben de tomar por separado usando hisopos humedecidos con solución salina estéril, con los cuales se frota la superficie de la mancha, se deja secar el hisopo y se guarda en tubos de ensayo con tapa. La sangre seca se raspa con una espátula de la pared, piso o muebles, y se guarda en bolsas de papel adecuadas, para que sean embaladas y etiquetadas, además de preservarlas en un lugar frío para evitar su rápida descomposición, tomando en cuenta que son muestras biológicas y que no habrá una segunda oportunidad de tomarlas. ^{36,46.}

En el caso de uso de armas de fuego, la víctima debe ser protegida en sus manos con bolsas de papel, si en el lugar de los hechos no fue posible tomar muestra para análisis de disparo de arma, por ende los presuntos victimarios deben ser muestreados en sus manos o conducidos al laboratorio de análisis, tomando en cuenta que a mayor tiempo del hecho el resultado se puede tornar errático. ^{36,45.}

En caso de intoxicación con fármacos, venenos o drogas, los especialistas en el lugar de los hechos, deben de tomar muestras de vómito, para que sean analizadas en laboratorio, si no hubo vómito el médico forense se encargara de hacer el vaciamiento gástrico para su análisis, en caso evidente de intoxicación. ^{43.}

El médico forense en el momento de la autopsia determinara las muestras biológicas que faltan de obtener, según la solicitud del químico, las observaciones del perito forense en el lugar del hecho y la necesidad del juez o abogados de un análisis específico, como

identificación de DNA o según el procedimiento tener las muestras necesarias según lo que se investiga. Como en el caso de intoxicación por fármacos, narcóticos, alimentos e intoxicación crónica con metales o productos industriales.^{26,44.}

Esto requiere de muestras biológicas más específicas que van a ser obtenidas en la mesa de autopsia, como muestras de orina, extraídas directamente de la vejiga a través de una punción o un catéter, las muestras de saliva que también pueden ser obtenidas en el lugar de los hechos, pero es preferible en la mesa. Las muestras de cerebro, hígado, musculo, tejido graso, dientes, pelo, piel y bilis, son retiradas o disecadas, para su análisis embalándolas en recipientes cerrados, adecuadamente conservados y etiquetados para preservar la cadena de custodia, que es para garantizar la certeza de que los indicios conservan las características con las cuales la autoridad dio fe en el lugar de los hechos y en este caso en el lugar de obtención.^{44,45.}

Por ejemplo en el caso de la **glutetimida**, las muestras necesarias para dictaminar una sobredosis serian de sangre, hígado y grasa corporal para comparar las concentraciones del fármaco con los estándares indicados para este tipo de muestras, pero faltaría analizar la **4-hidroxi glutetimida** en muestras de orina y en las muestras anteriores para saber si murió de intoxicación crónica o sobredosis.^{24,34.}

La sangre es relativamente fácil de obtener en la mesa de autopsia sólo que se debe evitar sacarla de cavidades abiertas por la posibilidad de contaminarla con otros fluidos que tengan efecto en la concentración, la sangre periférica es más deseable que la central porque está menos afectada por la redistribución “postmortem”, usualmente se recomienda la vena femoral porque fluye libremente la sangre sin necesidad de presionar, ya que presionando se recoge sangre histica que puede tener

diferente concentración del fármaco, en casos de trauma severo o descomposición no hay sangre disponible por lo que se puede buscar en el corazón. ^{46,47.}

La orina es buena muestra de escaneo, especialmente porque tiende a tener menos sustancias de interferencia y a estar exenta de proteínas. La concentración de fármacos en orina no se refleja exactamente a lo correspondiente en niveles de sangre, en caso de buscar sobredosis o intoxicación, debido a que el fármaco o el tóxico pudo ser ingerido en momentos previos a la muerte por lo que no hay metabolitos. En la mayoría de los casos, la orina da pruebas confirmativas de la presencia de un fármaco, aunque una desventaja es que sea solo metabolitos, pero hay ocasiones que la concentración del fármaco en la orina es 100 veces mayor que la de la sangre. ^{36,43.}

El hígado es usado como una muestra secundaria cuando hay descomposición, en general los niveles de tóxicos son superiores a los de la sangre, en ocasiones es el único órgano con concentración suficiente útil en los análisis, por tener los mayores datos disponibles “postmortem” para la comparación de concentración de fármacos y tóxicos, algunos sedante-hipnóticos son secuestrados en el hígado, resultando en niveles más altos que en la sangre. La concentración en el hígado puede ser más alta si el fármaco fue tomado oralmente o si se está llevando a cabo el metabolismo hepático. En este caso se verán a menudo más altas concentraciones de los metabolitos, en comparación con concentraciones más bajas del fármaco original, lo cual puede indicar uso crónico contra sobredosis. ^{44,47.}

Del humor vítreo se pueden retirar hasta dos mL de cada ojo, de líquido libre de proteínas y enzimas, útil en la detección de alcohol y narcóticos. Las muestras de músculo se utilizan para la detección de la mayoría de

los tóxicos. Las de cerebro regularmente tienen menor concentración de fármaco que la sangre a menos que sea muy lipofílico como la **glutetimida**, en este caso además del cerebro se almacena en el fluido espinal, que es disponible rara vez a menos que se solicite. Lo cual se representa en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Cantidad de muestras biológicas tomadas requeridas de personas en vivo (V) y en cadáver (C). (Tomado de:Molina,2003).

MUESTRA	CANTIDAD	IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN
Sangre	V 10 mL	Casi todos los fármacos.
	C CBP	
Orina	V 50 mL	Casi todos los fármacos.
	C CBP	
Contenido Gástrico	V 50 mL C CBP	Todas las sustancias de 0 a 6 hrs. después de la ingesta.
Hígado	C 500 gr.	Casi todos los fármacos.
Cerebro	C 1000 gr	Sedante-hipnóticos, narcóticos.
Pulmón	C 500 gr.	Cocaína, Heroína.
Músculo	C 500 gr.	La mayoría de tóxicos, cuando los órganos están en descomposición.
Riñón	C UNO	Sulfamidas, metales pesados.

CBP: Cuanto baste para el análisis o lo que se pueda obtener del cadáver si esta en descomposición.

La **glutetimida** es poco soluble en agua, tiene una absorción irregular y muy variable, es tomada por el tejido adiposo desde donde se libera a la sangre, regularmente su identificación y cuantificación se realiza con muestras de sangre, hígado y grasa corporal. ^{17,36.}

Las muestras deben de ir en frascos plásticos de tamaño adecuado, herméticos, refrigerados, sin conservadores o mantenidos en hielo a 4°C si se van a analizar en corto plazo. A -20°C si se van a almacenar, protegidos de la luz y la oxidación del aire manteniendo lleno el recipiente, liofilizados si es necesario para evitar la hidrólisis y la descomposición, preservados de la contaminación con otras muestras. En caso de necesitar conservadores se usará el que no interfiera en los análisis forenses como el fluoruro sódico, la azida sódica y el oxalato potásico. ^{44,45.}

6.2 DETERMINACIÓN FORENSE.

En la preparación de la muestra previa al análisis, lo más importante es la centrifugación total, la extracción y filtración de las muestras biológicas proporcionadas por el médico forense o el perito de campo, manteniendo las normas para seguir preservando la cadena de custodia. En el análisis de tóxicos se usa la sangre total porque estos fármacos o tóxicos, pueden estar unidos a los hematíes o a las proteínas plasmáticas, en el caso de la **glutetimida** se une más a los tejidos que a las proteínas, si ya hay putrefacción en el cadáver, las muestras de sangre están hemolizadas por lo que se agita la muestra para disolver

los coágulos con ultrasonido o un anticoagulante y se analiza en lo correspondiente: como el grupo sanguíneo o DNA y se centrifuga para continuar trabajando con el plasma, en pruebas de identificación por color.^{44,48.}

Si así lo pide la técnica la sangre tiene que ser centrifugada, en tubos de muestra a 3500 rpm durante 10 min, esto clarifica totalmente la sangre para que sea transferida a un frasco, etiquetado y cerrado, únicamente para toma de muestras en cada análisis. En este punto el suero tiene la concentración de fármaco o tóxico que tiene el organismo, por lo que es la base de cálculo para que cualquier dilución, aforo, o evaporación sea tomada en cuenta para el cálculo de la concentración real.^{11,20.}

Usualmente los fármacos neutros son más solubles en solventes orgánicos que en soluciones acuosas, los fármacos básicos y ácidos son extraídos de sueros que se acidifican o alcalinizan, para la extracción se utilizan solventes comunes no miscibles en agua como el cloroformo y el éter, en el caso de la **glutetimida** como fármaco neutro se puede extraer directamente o neutralizar y extraer del suero, con esto se trata de limpiar las interferencias en el análisis, al dejar en el agua del suero todos los compuestos solubles. En figura 11 se muestra un esquema general de extracción para fármacos de diferentes propiedades ácido-base.^{34,44.}

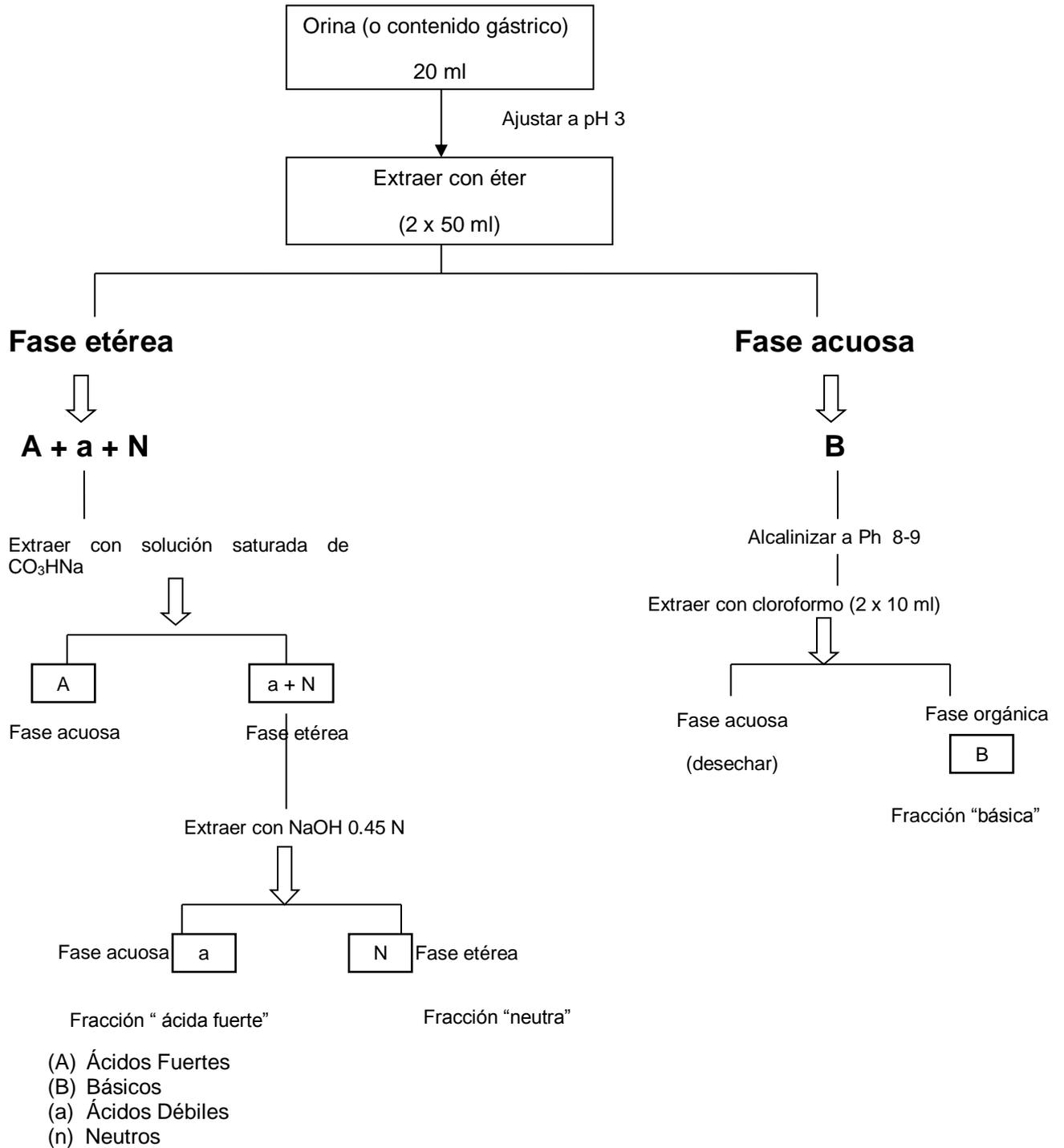


Figura 11. Extracción en muestras de orina y contenido gástrico. (Tomado de: Molina, 2003).

Con la capa orgánica se puede proceder al barrido de UV, para hacer la identificación de una o más sustancias, fármacos, metabolitos o tóxicos, los máximos de UV ayudan a la cuantificación de la o las sustancias presentes, o se pasa directamente a GC con detector de flama, para saber su concentración con mayor sensibilidad.^{4,25.}

La filtración se aplica para limpiar, las muestras sucias de tierra o cabellos, cuando se recoge del suelo las muestras de sangre con una espátula, o en el vómito para retirar restos de comida y obtener un extracto filtrado con ayuda de un solvente o agua y para eliminar precipitados en las muestras de orina, también para extraer y filtrar al trabajar con extracto de heces fecales o tejidos de cerebro, hígado etc. en donde ya se extrajo con un solvente y se van a retirar los restos de tejido, la finalidad de esta es evitar que se tapen la agujas de inyección o las columnas de los aparatos.^{33,34.}

La cromatografía en capa fina es útil en la determinación, ya que se puede verificar la presencia de la **glutetimida**, de una manera rápida y segura, para continuar con el análisis por GC o HPLC y cuantificar la concentración de las muestras. Se han desarrollado varios sistemas de elución, con cloroformo y éter etílico 85:15, cloroformo y etanol 90:10, o cloroformo y acetona 90:10. Así como diversos reveladores como KMnO_4 al 0.1%, AgNO_3 al 1%, o HgSO_4 al 1%. Con esto se puede tener la facilidad de saber el R_f de la **glutetimida** y de la **4-hidroxi glutetimida** en cada sistema de solventes para una emergencia toxicológica, desde luego lo más rápido es la GC. Con el R_f de antemano se pueden diferenciar los fármacos que se buscan, TLC es un método muy utilizado en la identificación de fármacos y tóxicos en fluidos biológicos, para análisis toxicológicos.^{33,34.}

Un método colorimétrico para la identificación rápida de la **glutetimida**, se hace de esta manera: una muestra del fármaco disuelto en cloroformo es puesta en un papel filtro y humedecida con 2 gotas de acetona una gota de acetato de cobre al 1% o de acetato de cobalto al 1%, se deja 30 segundos y se pone una gota de 10% de isopropilamina en acetona, la **glutetimida** da un color violeta claro. Si fuera una muestra de vaciado gástrico la prueba no se ve interferida por excipientes como lactosa, almidón, sucrosa, goma arábiga, glucosa o talco, con excepción del ácido alginico. ^{4,27.}

En el método de Belova y Zinakova, basado en la formación de un complejo colorido entre el ion férrico, la hidroxilamina y la **glutetimida** en medio alcalino, se usa para la determinación del fármaco en la orina, se lee la absorvancia en un filtro de luz o en un espectrofotómetro a 490 nm, comparando la lectura en una curva estándar. La lactosa y las impurezas grasas no interfieren en la determinación de la **glutetimida** por lo que es una técnica útil para análisis de contenido gástrico. Sin embargo el procedimiento no es muy sensible o aplicable a muestras de sangre porque el complejo colorido se precipita con la hemoglobina de la sangre, además es relativamente no-especifico. ^{26,44.}

En la reacción de Zwicler a 0.5 mL de sol de **glutetimida** en metanol, se agregan 0.5 mL de sol de CuSO_4 al 0.5%, se mezcla suavemente y se adiciona 0.5 mL de sol clorofórmica de piridina al 5%, se agita y se deja separar, la fase de cloroformo en la parte inferior se torna verde, e identifica a la **glutetimida** con una sensibilidad de 100 μg . La aparición del color indica la presencia del enlace $-\text{OC}-\text{NH}-\text{CO}-$, es útil en la identificación de derivados de las piperidionas y barbitúricos, con los que se usa una gota de hidróxido de amonio al final y la solución se torna azul-violeta. ^{26,34.}

También se puede hacer un barrido de UV, si no se cuenta con los datos de los máximos de absorción de la **glutetimida** que son 251, 257 y 263, o del metabolito principal la **4-hidroxi-glutetimida**. La espectroscopia de ultravioleta se ha aplicado en la detección de la **glutetimida** con un alto grado de sensibilidad en rangos de concentración de 50 a 500 µg/mL y su uso se ha extendido a la determinación del fármaco en fluidos biológicos, como el suero y la orina. ^{33,34.}

La GC es el método más útil para analizar **glutetimida** y sus productos metabólicos en fluidos y tejidos biológicos, se puede identificar y diferenciar de fármacos muy relacionados como los barbitúricos o de su metabolito polar, la **4-hidroxi-glutetimida**. Al principio la muestra obtenida de la extracción clorofórmica se filtra a través de un sefadex LH-20, para eliminar impurezas de las muestras biológicas retenidas en el cloroformo, el solvente orgánico se evapora y el residuo se disuelve en isopropanol, inyectando en la columna de separación, con un flujo continuo de gas, hasta que los productos atraviesan la columna y llegan a un detector de ionización de flama, que indica las concentraciones de cada producto en un tiempo de retención diferente. Las columnas de GC usuales para análisis de **glutetimida** y barbitúricos en plasma a niveles terapéuticos y de sobredosis, son Chromosorb WHMS malla 60-80 y ChromQ malla 80-100, como gas acarreador se ocupa nitrógeno o helio, a temperaturas promedio de 200°C. Con este proceso se separan, cuantifican e identifican simultáneamente una variedad de agentes sedante-hipnóticos, ácidos, neutros y básicos, además los grupos de benzodiazepinas, narcóticos, barbitúricos, etc. ^{4, 25,32.}

El análisis tiene algunos inconvenientes, al no usar columnas selectivas o aprobadas de antemano con la **glutetimida**, para determinar su concentración en orina, dan una sobreestimación de la cantidad del

fármaco original o no metabolizado, siendo que la orina debe tener prácticamente solo **4-hidroxi glutetimida**, lo cual se puede deber a que el fármaco y el metabolito traslapan sus picos y se lea como uno, como se vería en TLC, cuando dos muestras se traslapan al no usar una mezcla de solventes que diferencie su polaridad. Columnas de Carbowax, Chromosorb o ChromQ dan la polaridad adecuada para separar selectivamente el fármaco original de sus metabolitos que pueden interferir y provocar sobreestimación. ^{4,34.}

También si los picos de la **glutetimida** y su metabolito son muy semejantes o se traslapan, se forma un derivado in situ, adicionando a la muestra de **4-hidroxi glutetimida** y fármaco original, anhídrido acético en piridina para formar un derivado del metabolito y se vuelve a correr por GC o HPLC. Regularmente se usa también un estándar interno, en mínima proporción para tenerlo como referencia en los picos. ^{34,46.}

7.0 DATOS ESTADÍSTICOS.

Está comprobado que los casos de suicidio se han triplicado en los últimos 40 años, con datos de que en ese intervalo se encuentran los que lo intentaron, que son diez veces más de los que lo consumaron, tomando en cuenta que los que lo han intentado tienen más riesgos de volver a tender al suicidio y en los familiares de un suicida la probabilidad de la acción aumenta 5 veces. Se ha determinado que México ocupa el 4º lugar de suicidios en América latina después de Argentina, Venezuela y Brasil. En los últimos 6 años se ha elevado la tasa nacional de suicidios de 4.83 a 5.95 hechos por cada 100 mil habitantes, por lo que ha llegado a ser la tercera causa de muerte de adultos jóvenes después de los accidentes automovilísticos.^{26,47.}

El suicidio en varones es de 3 a 1 con respecto a las mujeres y se calcula que el 60% de los casos han estado sometidos a tratamientos psicológicos por angustia, ansiedad, depresión bipolaridad, pánico y esquizofrenia, como si de antemano hubieran estado solicitando ayuda para evitar el suceso futuro. En las estadísticas no se aprecia una vinculación estrecha con la causa que los pudo haber determinado, a través de una relación del intento de suicidio con el historial clínico, muchos suicidios podrían ser evitados, si se sabe que alguien que ya lo intentó tiene una alta probabilidad de repetirlo con un resultado fatal en corto tiempo.^{28,50.}

Entre los suicidios por estrangulación, arma de fuego, venenos y otros, se encuentra el de intoxicación por medicamentos, en los cuales el etanol podría estar alternando con todos ellos como iniciador, es decir que un individuo deprimido pudo haber estado tomando grandes

cantidades de alcohol y se disparó o tenía a la mano un frasco de fármacos y se lo acabo. O la diferencia seria de la persona que ha estado tomando **glutetimida** por largo tiempo, presento la depresión crónica que lo hizo acudir al alcohol y ocurrió el hecho sin tomarse un frasco completo, en este caso el sedante-hipnótico queda como iniciador. ^{51,52.}

De hecho, si no hay una relación con la historia clínica no se puede determinar el iniciador del suicidio a nivel de fármacos y atacar el problema, por ejemplo el mayor porcentaje en los modos de suicidio es la estrangulación y el arma de fuego, que queda en la estadística como tal, pero no se especifica si el iniciador fue la depresión situacional o la depresión por fármacos. ^{52,55.}

En datos estadísticos de suicidios en España, dividen por grupos a los fármacos causantes de intoxicación: Sedante-hipnóticos(62.2%), antidepresivos(13.9%), neurolépticos(13.1%) y otros(10.8%). Estos psicofármacos suponen un 6.8% del total anual de suicidios y su proporción en las intoxicaciones producidas es similar a los analgésicos de 4.4%, del total de las intoxicaciones por medicamentos, se sabe que el ácido acetilsalicílico, es muy popular en intentos y hechos de suicidio, al ser una fármaco muy común y que siempre está a la mano. Esto implica que es mínimo el porcentaje de sedante-hipnóticos, del total de fármacos que participan en las intoxicaciones, el 62.2% del 6.8%, seria 4.2% que aun así es un número importante, pero si se toma en cuenta que los barbitúricos y las benzodiazepinas forman parte de esta estadística como grupos mayoritarios, a la **glutetimida** le tocaría un pequeño porcentaje, menor de décimas. ^{24,27.}

En estadísticas de México, ocurren diariamente de 8-10 suicidios, el 80% se suicida por depresión y el 20% es multifactorial, una estimación

dice que por su aumento llegara a ser la 2º causa de muerte después del sida en 2020. Pero en el INEGI no existe una relación de las muertes por suicidio con fármacos, se hace la división por edad, sexo y causas de las defunciones, en lo que corresponde a suicidio se junta con heridas autoinfligidas, sin separar las causas. En una revisión de 4 años hecha en Chile, comienzan con la separación de los desencadenantes del intento de suicidio y finalizan con la división de los métodos de suicidio, separándolos por ahorcamiento, armas de fuego, inmersión, tóxicos y fármacos en general, sin hacer división de grupos.^{21,41.}

Hablando de datos que nos acerquen a la magnitud del problema, depende desde que punto de vista se tome, si habláramos del cigarro o el alcohol, no tendríamos un punto comparativo real por que se maneja el aspecto comercial y económico, no los márgenes de seguridad y las muertes.^{21,24.}

8.0 MATERIAL Y MÉTODO.

La revisión bibliográfica como base para la realización de este trabajo, se hizo en las bibliotecas de la FES Zaragoza campus I y II, en las bibliotecas de la División de Estudios de Posgrado de Química y de la Facultad de Medicina de la UNAM y en la biblioteca del INACIPE. Se busco información en libros de farmacología y toxicología, además de revistas clínicas, médicas, toxicológicas y forenses, para determinar el motivo de la excesiva acumulación de **glutetimida** en tejidos y órganos del cuerpo.

También se encontró información de la biotransformación del fármaco y de la presencia de sus metabolitos en el organismo, lo cual se relacionó con las determinaciones forenses de sus concentraciones para saber a qué entidad se podía atribuir los efectos tóxicos y proponer una solución al problema del uso de la **glutetimida**.

Se realizó una búsqueda a través de internet, enfocada principalmente a datos estadísticos que nos indicaran la magnitud del problema causado por la **glutetimida** como causante de suicidios, no encontrando una relación estadística entre los hechos y los fármacos. También se acudió al SEMEFO, en el cual no tienen biblioteca, ni datos que relacionen suicidios vs uso crónico de **glutetimida** o cualquier otro fármaco.

9.0 DISCUSIÓN.

La ausencia de datos estadísticos de suicidios causados por intoxicación crónica de **glutetimida** o por cualquier otro fármaco cuyo efecto secundario sea la depresión, hace difícil que se tomen medidas de prevención al respecto, siendo que la depresión es la causa principal de los suicidios. La información necesaria solo esta en las revistas médicas y forenses, la cuales se encuentran al alcance de los expertos y no son de fácil acceso al público, incluso para los médicos que tendrían que buscar específicamente que hace un solo fármaco entre los cientos que recetan.

En el transcurso del proyecto se revisaron las propiedades químicas, la estructura-actividad y el metabolismo de la **glutetimida** que explican su capacidad de acumulación, su lenta liberación en el organismo y la intoxicación crónica por sobredosis en tratamientos prolongados de más de 15 días. Se puede decir que la sobredosis es accidental, por previa acumulación y liberación durante la ingesta de la dosis diaria de la **glutetimida**, pero algunas revistas médicas y textos de farmacología marcan 500 mg como dosis hipnótica y otros marcan 1000 mg para el mismo efecto, esto daría una tendencia directa a la sobredosis crónica y a la depresión de manera contundente debido al bajo margen de seguridad del fármaco.

La acumulación de la **glutetimida** en el organismo se explica en parte a su alta solubilidad en solventes orgánicos, su poca solubilidad en agua, su alto coeficiente de partición y su Vd 40-50 veces mayor que algunos de los grupos de benzodiazepinas y barbitúricos, lo cual nos indica que la **glutetimida** es muy liposoluble y fácilmente penetra la membrana

celular de los tejidos, la barrera placentaria, el tejido nervioso, la barrera hematoencefalica y el tejido adiposo. Una vez en la sangre el fármaco se distribuye principalmente al cerebro, la médula espinal, la grasa corporal y a los demás tejidos del cuerpo con alta circulación. La acumulación también se debe a una afinidad elevada de las membranas celulares, por la polaridad evidente del grupo dicetoimida de la estructura piperidónica de la **glutetimida** -OC-NH-CO-, al que se le puede atribuir que mantiene enlaces de hidrógeno con una fracción de las lipoproteínas en los tejidos que está ocupando. Esto explicaría por qué la **glutetimida** se une a la capa celular de tejido al cual es más afín y el resto del fármaco se libera de los tejidos que está ocupando previamente por liposolubilidad y posteriormente se incorpora al tejido blanco, donde se realiza su acción farmacológica.

La liberación lenta y progresiva del fármaco en el organismo aporta una cantidad adicional de **glutetimida** en cada nueva dosis, elevando la concentración sanguínea y la acumulación en los tejidos. La concentración en sangre siempre será más alta desde la segunda toma y tomando en cuenta que el margen de seguridad de la **glutetimida** es muy reducido, rápido se alcanza la dosis tóxica de 10 µg/mL de sangre, rebasando la dosis terapéutica de 7.5 µg/mL, también como la **4-hidroxi-glutetimida** principal metabolito de la **glutetimida** tiene el doble de actividad que la molécula intacta, lo cual es equivalente a triplicar el efecto, de la que se administra, la que se libera y la que se metaboliza, por lo que se manifiesta la depresión de manera ligera a importante desde el principio.

En este proceso la unión de la **glutetimida** a albuminas facilita la manera de llegar a los tejidos afines al fármaco, la fracción que no se une a las proteínas, se deposita en la grasa corporal y tejidos

periféricos, liberándose lentamente a la sangre hasta llegar al órgano blanco en el SNC y ejercer el efecto correspondiente para finalmente metabolizarse. Un caso que ejemplifica lo anterior se refiere a que en una muestra húmeda de cerebro de un muerto por sobredosis, se tienen 72 µg/g de **glutetimida** y en una persona con intoxicación no fatal se tienen 12.1 µg/ml de plasma, 7.5 horas después de la ingesta, esto indica que efectivamente la acumulación del fármaco es mayor en los tejidos que circulando en la sangre, siendo que la información no indica exactamente cuanta **glutetimida** se acumula en tejidos grasos que parece ser el tejido más afín y sería en el que se acumularía más tiempo, por ser un tejido de baja velocidad de circulación sanguínea, lo cual demostraría por que el $t_{1/2}$ del fármaco llega a ser de más de 100 hrs.

Aunque la toxicidad del fármaco se explica por su acumulación tisular debemos considerar su metabolismo, pues la biotransformación de la **glutetimida** deriva en un producto de estructura muy similar pero con el doble de actividad, tal y como se demostró en experimentos con ratones a los que se les inyectó la **4-hidroxi-glutetimida**, produciéndoles el doble de efecto, pero no se concluyó en la toxicidad. Los restantes 7 metabolitos no aparecen reportados como tóxicos, tal vez porque su concentración es mucho menor y sus efectos no son detectables, a excepción de la 2-etil-2-fenilglutaconimida (10 a 15% de concentración del metabolito principal), que es un metabolito que interfiere en el análisis forense de la **glutetimida** y la **4-hidroxi-glutetimida**, por su parecido tiempo de retención, que obliga a hacer una derivación para que no se traslapen los picos y se sobreestime la muestra en GC.

Lo interesante de este asunto es investigar donde queda el metabolito en el que se convierte el isómero levo de la **glutetimida**, el 2-(1-

hidroxietil)-2-fenilgluterimida, el cual sería de la misma concentración que la **4-hidroxi-glutetimida**, ya que esta proviene del isómero dextro y en una mezcla racémica ambos están al 50%. Posiblemente se siga biotransformando en los otros seis metabolitos después de que el isómero levo cumplió con su cuarta parte de actividad, ya que la mayoría de las reacciones de Fase I del metabolismo siguientes son de dihidroxilación, deshidratación y pérdida de acetaldehído.

En realidad el punto de discusión es saber cuál de los fenómenos mencionados, la acumulación o la formación de metabolito son los causantes principales de la toxicidad. Se revisaron casos de autopsias en donde la concentración de **glutetimida** en el hígado se encuentra en 514 µg/g y no es detectable la **4-hidroxi-glutetimida**, lo que indica una intoxicación fulminante ya que no se alcanzó a metabolizar una fracción de fármaco, lo que da la pauta a postular que la sobredosis de **glutetimida** es la causa de la toxicidad, pero también dice claramente que la persona tomó el fármaco de golpe sin haberlo ingerido con anterioridad, por la ausencia de metabolito y que los efectos tóxicos que lo llevaron a la muerte fueron causados exclusivamente por la **glutetimida**.

La mayoría de los casos muestran una concentración de **glutetimida** en cerebro, hígado, riñón y plasma, que concuerdan con el metabolismo dando una concentración de fármaco en sangre de 6 a 27 µg/mL, que corresponde a lo ingerido sumado con lo acumulado que se va liberando y un promedio de 190 µg/g en el hígado, que indica que el metabolismo estaba en proceso, pero las concentraciones de **4-hidroxi-glutetimida** en cerebro y riñón son de 33 a 44 µg/g y en el hígado de 53 a 69 µg/g, lo que implica que se redujo la cantidad de fármaco en el hígado y se transformó en metabolito, que permanece en los órganos temporalmente

en lo que se integra a la circulación y se encamina al riñón , mientras realiza dos acciones, una desplegando su doble actividad sedante-hipnótica y la otra ejerciendo su toxicidad. Lo que quiere decir que lo que se acumula de metabolito, no es tan riesgoso como el mismo fármaco original, debido a que sí no hubiera fármaco acumulado no estaría tan alta la concentración del metabolito **4-hidroxi-glutetimida** en las muestras analizadas, las que hablan de intoxicaciones crónicas antes de los decesos. Aun así falta saber en dónde se acumula la mayor parte de **glutetimida**, pero han encontrado concentraciones de fármaco en músculo esquelético de cadáveres exhumados, lo que da una idea de la cantidad que pudo estar depositada, además de no tener datos del tejido graso que es donde probablemente esté el mayor depósito.

En el transcurso de este proyecto se introdujo previamente la revisión de las propiedades químicas y farmacológicas de la **glutetimida**, además de la parte toxicológica del fármaco y sus metabolitos, para entrar en aspectos determinantes de Química Legal y evaluar la importancia de las herramientas que proporcionan los peritos en el trabajo de campo, el laboratorio de criminalística, las técnicas de análisis químico e instrumental de la evidencia, además de la repercusión del médico forense y los peritos, en el dictamen que realizan para dirigir la investigación hacia un punto específico, dependiendo de los hechos ocurridos, de los indicios y del resultado de las muestras tomadas durante la investigación, la diferenciación entre un homicidio y un suicidio, es un ejemplo de la cantidad de observaciones y detalles que tienen que ser tomados en cuenta, en el desarrollo de un trabajo en equipo.

A pesar del cúmulo de información disponible criminalística y forense, acerca de la problemática de la **glutetimida** como agente terapéutico

causante de suicidios, se encontró la dificultad de vincular sucesos tan drásticos al ser autoinfligidos con los datos estadísticos que están al alcance de la población, pero que no contienen la información necesaria o específica de las causas de los eventos, si la **glutetimida** ha sido la causa de los suicidios que elevan en una fracción la estadística anual, se podría ayudar a que se evitaran con la información de los fármacos que producen depresión como efecto secundario normal o como efecto secundario por acumulación, en vista de que se planteó que aunque es multifactorial el suicidio, el 80% de los hechos consumados, de los intentos y de la ideación suicida, se debe a la depresión .

Si se manejara la información real se encontraría que el etanol en cualquiera de sus presentaciones es el iniciador o inductor principal del hecho, por ser un depresor del SNC casi participa en todos los suicidios, conduce a las personas a realizar homicidios, además de causar incontables muertes accidentales, aun así jamás será extirpado de la población. Pero hay otras sustancias como la **glutetimida** que también encamina a los pacientes o usuarios, al principio a la depresión y después al suicidio, en una mínima parte de la proporción del etanol, pero apreciable desde el punto de vista de la seguridad de un fármaco, ya que se alude el hecho suicida causado por la **glutetimida** simplemente como un efecto secundario.

Principalmente la depresión como efecto tóxico de la **glutetimida**, es la causante de los daños a la salud de la población, que aunque no se cuenten con estadísticas directas de decesos ocurridos por él fármaco, se encontró suficiente información documental para corroborar que no es un fármaco seguro y que razonablemente puede provocar más suicidios, sin embargo en la gaceta parlamentaria de abril de 2012, se dictaminaron medidas de control y vigilancia en casi 50 sedante-

hipnóticos incluyendo la **glutetimida**, a través del artículo 245, fracciones I y III de la ley general de salud. Esto indica que se está viendo la necesidad de mantener un control más estricto en la administración de estos medicamentos para evitar perjuicios con anticipación a los usuarios de estos productos.

Al enfocar desde el principio las propiedades farmacológicas de la **dl-glutetimida**, en las que el isómero **d** es tres veces más activo en el organismo que el isómero **l**, cabe preguntar si se pudo haber hecho la resolución racémica de la mezcla, antes de salir a mercado, a manera de usar el isómero **d-glutetimida** como activo al 100%, ya que como **dl-glutetimida** sólo corresponde al 66.66% de pureza como principio activo farmacéutico, al tener una tercera parte de actividad en la mitad racémica, es decir que un activo de esa pureza lleva el 33.44% de algo que no se sabe cómo va a actuar en el cuerpo o únicamente va a formar parte de los efectos secundarios, los que se incrementan al aumentar la dosis, por lo que con la resolución racémica la dosis bajaría de 500 mg **dl-glutetimida** a 300 mg de **d-glutetimida**.

Por otro lado la **4-hidroxi glutetimida** no está plenamente especificada como causante de los efectos secundarios, pero sí está determinada su doble actividad como sedante-hipnótico, por lo que sí se hubieran hecho más estudios durante la investigación farmacéutica se concluiría que el fármaco de elección era la **4-hidroxi glutetimida**, debido a que se reflejaría en una dosis menor de 300 a 150 mg por su actividad doble, en la disminución de la acumulación en el organismo al ser menos lipofílico y en la reducción de efectos secundarios, principalmente la depresión. Al tener la estructura de un fármaco que ya pasó por Fase I del metabolismo, estaría encaminado a la excreción renal, además de tener un aumento en la solubilidad en agua y un V_d no tan alto, que

reduciría la velocidad de penetración a las membranas de los tejidos por lo que habría menos acumulación.

10.0 CONCLUSIÓN.

En base a la investigación realizada se concluye que la **glutetimida** es un potente depresor del SNC, cuando se rebasa su dosis terapeutica como sedante-hipnótico por tiempo prolongado y sin control médico. La sobredosis genera la depresión como efecto tóxico, que se va acentuando con el tiempo hasta llegar al pensamiento, al intento y al suicidio.

Tambien se resuelve que la sobredosis se provoca por automedicación y principalmente por acumulación de la **glutetimida** en el organismo, debido a su afinidad en los tejidos y organos, por sus propiedades químicas. La acumulación del fármaco es un reflejo de su volumen de distribución, su coeficiente de partición y su estructura química o sea de su comportamiento frente a las membranas biologicas que hace a la **glutetimida** muy afin a los tejidos organicos y mantienen al fármaco almacenado en los tejidos hasta 4 semanas despues de la ultima dosis administrada.

La **glutetimida** acumulada en tejidos y organos se va liberando lentamente y con la dosis diaria se incrementa la concentración serica por arriba de la dosis terapeutica hasta llegar a niveles tóxicos que generan el inicio de la depresión por estar el organismo en una sobredosis crónica.

Lo que involucra tambien por la toxicocinética revisada de la **glutetimida** que desde la primera administración esta la presencia del metabolito principal la **4-hidroxi-glutetimida**, que duplica la actividad del fármaco original y va elevando su concentración mientras no sea excretada por

via renal, por consiguiente se incrementa el poder depresor del fármaco original.

También en la **dl-glutetimida** al ser el isomero **d**, 3 veces más potente que el isomero **l**, se menciona la baja actividad del isomero pero no se dice que sucede con el 35 % aprox de la actividad sedante-hipnótica del fármaco que no se lleva a cabo, pero es totalmente seguro que este porcentaje participe en la depresión como una fracción en la sobredosis.

Finalmente se puede asegurar que si los suicidios estuvieran relacionados con el historial clínico de las personas que incurrieron en el hecho, se podría mantener una estadística preventiva al respecto, más aun cuando se incurre inicialmente en el pensamiento negativo, el intento posterior y el hecho suicida final.

11.0 REFERENCIAS.

1. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12^a ed. Ed Mc Graw-Hill Interamericana. 2011.
2. Willson O. Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. 7^a ed. Ed J B Lippincott Co. 1997.
3. Wyngaarden B. Tratado de Medicina Interna. 18^a ed. Vol I y II. Ed Interamericana Mc Graw-Hill. 1985.
4. Klaus F. Analytical Profiles of Drug Substances. Vol 5. Ed. Interscience Pub. 1991.
5. Katzung G. Farmacología Básica y Clínica. Ed. El Manual Moderno S.A. de C.V. 2007.
6. USP XXIII-NF18. University of Chicago.1995.
7. British Pharmacopoeia. The Stationary Office Press. 2001.
8. Korolkovas A. Essential of Medical Chemistry. 2^a ed. Ed A Willey Interscience Pub. 1988.
9. Madroño P. Química Médica, Métodos Fundamentales en la Búsqueda de Fármacos. Ed Alambra. 1980.
10. Smith H. Handbook of Toxicology. National Academy of Science. Vol I y Vol III. Ed Spector. 1959.

11. Cabrera R. Toxicología de los Fármacos. Ed Div Times Mirror España S.A. 1983.
12. Soderman A. Fisiopatología Clínica de Soderman. Mecanismos de Producción de los Síntomas. Ed Interamericana Mc Graw-Hill. 1985.
13. Flores J, Mediavilla A. Farmacología Humana. 5^a ed. Ed Elsevier-Masson. 2008.
14. Barchas D. Psychopharmacology from Theory to practice. Ed Oxford University Press. 1977.
15. Stockley H. Textbook of Drug Interaction a Source Book of Adverse Interactions, their Mechanisms, Clinical and Management. Ed Blackwell Scientific Pub. 1981.
16. Davis D. Textbook of Adverse Drug Reactions. 3^a ed. Ed Oxford Medical Pub. 1987.
17. Vargas A. Medicina Forense y Deodontología Médica. Ciencias Forenses para Médicos y Abogados. Ed Trillas. 1991.
18. Gibaldi Milo. Drug Interaction. Ed Reverte S.A. 1982.
19. Ville A. Biología. 6^a ed. Ed Interamericana. 1974.
20. Montoya M. Toxicología Clínica. 3^a ed. Ed Méndez Editores S.A. 2002.
21. Reed C. Acute Barbiturate Intoxication. Ann Intern Med. 1952; 37: 290-303.

22. Brown D. Glutethimide Poisoning: Unilateral Pupillary Abnormalities. N Eng J Med. 1975; 285: 806-807.
23. Kenedy K. Glutethimide Poisoning: A Metabolite Contribute to Morbidity and Mortality. N Eng J Med. 1975; 292: 250-252.
24. International Programme on Chemical Safety, Poisons Information Monograph: Glutetimide (PIM 246). May 19, 2005.
25. Clark A. Spectrum of Glutethimide Intoxication. N Eng J Med. 1969; 208/5: 837-839.
26. Adicción y Toxicomania. Manual Merck España. Cap. 92, secc 7. Merck Sharp and Dome S.A. Madrid España. Copyright 2005.
- <http://consumidores.msd.com.mx/manual-merck/007-trastornos-mentales/092-adiccion-t>.
27. Monografía de la Glutetimida. INFOMED, Red de Salud de Cuba. Cuba Salud. 2012. www.sid.co/servicios/medicamentos/medicamentos_list.php?id=334
28. Cailliet R. Síndromes Dolorosos, Dolor, Mecanismos y Manejo. 1ª ed. Ed El Manual Moderno. 1995.
29. Plum F. Estupor y Coma. 2ª ed. Ed El Manual Moderno. 1982.
30. Berlin R. Management of Insomnia in Hospitalized Patients. Ann Intern Med. 1984; 100-3: 398-404.

31. Roy A. Risk Factors for Suicide in Psychiatric Patient. Arch Gen Psychiatry. 1982; 39: 1089-1095.
32. Baselet R, Cravey R. A Compendium of Therapeutic and Toxic Concentrations of Toxicologically Significant Drugs in Human Biofluids. J of An Tox. 1977; 1: 81-102.
33. Evans M. Confirmation of The Identity of an Active Metabolite in Glutethimide Intoxication. J of An Tox. 1977; 1: 229-232.
34. Hansen R. Gas-Chromatografic Simultaneous Analisis for Glutetuimide and an Active Hydroxylated Metabolite in Tissues, Plasma, and Urine. Clin Chem . 1974; 20/2: 236-242.
35. Wintrobe M. Hematología Clínica. Vol I. 4ª ed. Ed Intermédica. 1979.
36. Hensel B. Methods of Forensic Science. Vol III. Ed Interscience Pub. 1965.
37. Chartier D. Glutethimide and Codeina overdose. J Emerg Nursing. 1989; 9: 307-308.
38. Silver L. Deaths as a Result of a Combination of Codeine and Glutethimide. J Forensic Sci. 1985; 30/2: 302-305.
39. Fever E. Descriptive Epidemiology of Mortality in New Jersey Due to Combinations of Codeine and Glutethimide. Am J Epidemio. 1984; 208/5: 202-207.
40. Rothschild H. Factores de Riesgo en la Edad Avanzada. Ed La Prensa Médica Mexicana S.A. 1989.

41. Bibigian H. Multiple Aspects of Suicide. J Forensic Sci. 1974; 19: 267-275.
42. Murphy G. On the improvement of Suicide Determination. J Forensic Sci. 1974; 19-3: 276-291.
43. Turner K. Methods of Forensic Science. Vol IV. Ed Interscience Pub. 1965.
44. Zadorov L. Guía Metodológica para Levantamiento de Indicios Biológicos. Servicios Periciales de México. PGR 2005.
http://qaconten.edomex.gob.mx/idc/groups/public/documents/edomex_archivo/pgjem_pdf_jc_guialevinbios.pdf.
45. Manual de Buenas Prácticas de la Escena del Crimen. Academia Iberoamericana de Criminalística y Estudios Forenses. 2010.
www.aicef.net/pdf/o4P_mangi.pdf.
46. Manual de Procedimientos para la Preservación del lugar del Hecho y la Escena del Crimen. Ministerio de Justicia de la Nación. Secretaria de Justicia 2005.
www.consultorespericiales.com/archivos/manual_crimen.pdf.
47. Fuentes E. Lugar del Hecho, Importancia y Protocolo de Trabajo. Trabajo Final de la Licenciatura en Criminalística.
<http://arielfuentes.files.wordpress.com/2011/06/lugar-del-hecho.pdf>

48. Molina D. Handbook of Forensic Toxicology for Medical Examiners. CRC Press. 2003.
<http://amazon.com.mx/Handbook-toxicology-Examiners-Practical-investigationsdp/142>
49. Espinosa M. Suicidio, Homicidio y Drogadicción en Niños y Adolescentes. Rev Med Hospital General de México SS. 1999; 62-3: 183-190.
50. Salinas O. Drogas y Pobreza. 4ª ed. Ed Trillas. 1990.
51. Murphy G. The Physician's Responsibility for Suicide. Ann Intern Med. 1975; 82: 301-302.
52. Hirschfeld R. Assessment and Treatment of Suicidal Patients. N Eng J Med. 1997; 377: 910-915.
53. Coryel N. Excess Mortality in Panic Disorders. Arch Gen Psychiatry. 1982; 39: 701-703
54. Fernández F. Frecuencia de Intentos de Suicidas Atendidos en un Servicio de Urgencias. Rev Med IMSS. 2002; 40-3: 247-251.
55. Valdivia M. Hospitalización por intento de Suicidio en Población Pediátrica: Una revisión de 4 años. Rev Chil Neuropsiquiat. 2001; 39: 211-218.
56. Ocampo R. Consumo de Substancias y Suicidios en Mexico: Resultados del Sistema de Vigilancia y Epidemiología de 1994 a 1996, Salud Publica de México. 2009; 51/4: 306-313.

57. Bonte W. Selfmutilation and Private Accident Insurance. J Forensic Sci. 1983; 28-1: 70-82.