

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ingeniería

Departamento de Ingeniería Química



**Propuesta de una metodología de detección colorimétrica de
benzodiazepinas en bebidas alcohólicas**

Trabajo de graduación en modalidad de trabajo profesional presentado por

José Pablo Fuentes Mazariegos

para optar al grado académico de Licenciado en Ingeniería Química
Industrial

Guatemala
2023

UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA

Facultad de Ingeniería

Departamento de Ingeniería Química



**Propuesta de una metodología de detección colorimétrica de
benzodiazepinas en bebidas alcohólicas**

Trabajo de graduación en modalidad de trabajo profesional presentado por

José Pablo Fuentes Mazariegos

para optar al grado académico de Licenciado en Ingeniería Química
Industrial

Guatemala
2023

Vo. Bo.

(f) _____

Ing. Gamaliel Zambrano

Terna examinadora

(f) _____

Ing. Gamaliel Zambrano

(f) _____

Ing. José Andrés Lam

(f) _____

Lic. Carlo Martínez

Fecha de aprobación: Guatemala, 15 de diciembre de 2023

PREFACIO

La elaboración de este trabajo de graduación surgió por el interés personal de la prevención de una problemática muy común actualmente, esperando que sea un aporte académico valioso para todos aquellos que, como yo, se ven interesados en este tema.

No obstante, realizo este apartado para agradecer a las personas que permitieron la conclusión de esta investigación y me acompañaron en el trayecto.

A mis padres, Hector F., Shenly M. y hermano, por todo su amor incondicional, cuidado, apoyo y esfuerzo para continuar sin importar los obstáculos; además de los consejos y oportunidades brindadas.

A mi nana, Tanchito, que siempre está para mí y me ha ayudado a apreciar las pequeñas cosas de la vida.

A mi asesor, Ing. Gamaliel Zambrano, M. Sc., por las enseñanzas, paciencia, apoyo incondicional y orientación a lo largo de mi investigación.

A mis profesores del departamento de Ingeniería Química y Licenciatura en Química, quienes inculcaron en mí el deseo de seguir aprendiendo y el interés en la investigación. Especialmente al Lic. José C. por la asesoría, apoyo y orientación en el desarrollo de este proyecto.

Al equipo del Laboratorio de Operaciones Unitarias de la Universidad del Valle de Guatemala, Verito, Hector, Cristian y José, por todo el apoyo y paciencia.

A mis amigos, por el apoyo incondicional y el cariño brindado.

A todos, infinitas gracias.

ÍNDICE

PREFACIO.....	i
LISTADO DE CUADROS.....	iv
LISTADO DE FIGURAS.....	vii
RESUMEN.....	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVOS.....	2
A. Objetivo general	2
B. Objetivos específicos.....	2
III. JUSTIFICACIÓN	3
IV. MARCO TEÓRICO	4
A. Problemática y estadísticas de violencia sexual en Guatemala.....	4
B. Sumisión química y drogas de abuso	5
C. Principales drogas de abuso.....	5
D. Bebidas alcohólicas	22
E. Detección de benzodiazepinas por pruebas de desarrollo de color	22
F. Cromatografía de capa fina (TLC).....	26
G. Detección por medio de adición de reactivo a agente adsorbente.....	30
V. ANTECEDENTES.....	31
VI. METODOLOGÍA	33
VII. RESULTADOS	45
A. Metodología de detección de benzodiazepinas	45
VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	48
IX. CONCLUSIONES	55

X. RECOMENDACIONES	56
XI. BIBLIOGRAFÍA	57
XII. ANEXOS	60
A. Datos originales.....	60
B. Cálculos	72
C. Datos calculados.....	74
XIII. APÉNDICE	75
A. Metodología de detección de benzodiazepinas Alprazolam y Clordiazepóxido con el Reactivo de Scott utilizando perlas de sílica gel como soporte de reacción	75
B. GLOSARIO	82

LISTADO DE CUADROS

Cuadro 1. Clasificación de las benzodiazepinas según su estructura	11
Cuadro 2. Clasificación de las benzodiazepinas según sus propiedades terapéuticas	12
Cuadro 3. Principales características de las benzodiazepinas	13
Cuadro 4. Métodos de detección para benzodiazepinas en cromatografía de capa fina	29
Cuadro 5. Reactivos utilizados para la evaluación de efectividad de detección colorimétrica para benzodiazepinas	33
Cuadro 6. Materiales utilizados para la evaluación de efectividad de detección colorimétrica para benzodiazepinas	34
Cuadro 7. Colores presentados en el resultado positivo y negativo para los reactivos utilizados en la detección de benzodiazepinas	34
Cuadro 8. Reactivos utilizados para la síntesis <i>in situ</i> del reactivo de Scott	35
Cuadro 9. Materiales utilizados para la síntesis <i>in situ</i> del reactivo de Scott	35
Cuadro 10. Reactivos utilizados para la detección de estándar de lidocaína	36
Cuadro 11. Materiales utilizados para la detección de estándar de lidocaína	36
Cuadro 12. Reactivos utilizados para la detección benzodiazepinas en fase sólida utilizando el reactivo de Scott	37
Cuadro 13. Materiales utilizados para la detección benzodiazepinas en fase sólida utilizando el reactivo de Scott	37
Cuadro 14. Reactivos utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott	38
Cuadro 15. Materiales utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott	38
Cuadro 16. Reactivos utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott	39
Cuadro 17. Materiales utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott	39
Cuadro 18. Reactivos utilizados para la prueba de eficacia de detección de benzodiazepinas en cromatografía de capa fina	40
Cuadro 19. Colores presentados en el resultado positivo y negativo para los reactivos utilizados en la detección de benzodiazepinas por cromatografía de capa fina (TLC)	41

Cuadro 20. Reactivos utilizados para la impregnación del reactivo de Scott en Sílica gel	41
Cuadro 21. Materiales utilizados para la impregnación del reactivo de Scott en Sílica gel	42
Cuadro 22. Reactivos utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel	43
Cuadro 23. Materiales utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel	44
Cuadro 24. Materiales utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel	45
Cuadro 25. Resultados de la comprobación de la eficacia de detección de lidocaína y benzodiazepinas utilizando el Reactivo de Scott sintetizado <i>in situ</i> .	46
Cuadro 26. Evaluación técnica de la detección de Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.	46
Cuadro 27. Resultados de la interferencia de la concentración de etanol en una bebida alcohólica para la detección de benzodiazepinas utilizando el Reactivo de Scott.	47
Cuadro 28. Resultados cualitativos de la prueba colorimétrica de reactivo de Scott en perlas de sílica gel como soporte de detección.	47
Cuadro 29. Prueba de detección de Reactivo de Scott (y reactivos alternativos) en muestra de tableta pulverizada.	60
Cuadro 30. Prueba de detección de Reactivo de Scott en muestra de tableta en solución.	61
Cuadro 31. Prueba de detección de Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.	62
Cuadro 32. Prueba de detección de benzodiazepinas en placas de Cromatografía de Capa Fina utilizando distintos reactivos de revelado.	63
Cuadro 33. Prueba de detección de Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.	67
Cuadro 34. Resultados cualitativos de la prueba colorimétrica de reactivo de Scott en perlas de sílica gel	68
Cuadro 35. Concentración de la solución de tiocianato de cobalto a partir de Tiocianato de Amonio y Cloruro de Cobalto Hexahidratado.	74

Cuadro 36. Concentración de la solución de benzodiazepina en la muestra de alcohol analizada.	74
Cuadro 37. Concentración de etanol en la muestra de alcohol analizada de Gin y Tequila.	74
Cuadro 38. Reactivos utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel.....	75
Cuadro 39. Materiales utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel.....	76

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Porcentaje de hombre y mujeres víctimas de violación consumada en el período 2015 – 2019.....	4
Figura 2. Representación de la estructura química de la escopolamina.....	6
Figura 3. Representación de la estructura química de la ketamina.....	7
Figura 4. Representación de la estructura química del ácido gamma-hidroxi-butírico.....	8
Figura 5. Representación de la estructura química del hidrato de cloral.	9
Figura 6. Estructura general de las benzodiazepinas	10
Figura 7. Estructura supramolecular del receptor GABA.....	10
Figura 8. Representación de la estructura molecular de la benzodiazepina Alprazolam... ..	18
Figura 9. Representación de la estructura molecular de la benzodiazepina Clordiazepóxido.	20
Figura 10. Estructura del complejo Cocaína – Tiocianato de Cobalto.....	23
Figura 11. Enumeración de los átomos de Nitrógeno de en la molécula de Alprazolam ..	24
Figura 12. Estructura propuesta del complejo Alprazolam – Tiocianato de Cobalto	24
Figura 13. Enumeración de los heteroátomos en la molécula de Clordiazepóxido	25
Figura 14. Estructura propuesta del complejo Clordiazepóxido – Tiocianato de Cobalto ..	25
Figura 15. Prueba de detección Reactivo de Scott (y reactivos alternativos) en muestra de tableta pulverizada.	61
Figura 16. Prueba de detección Reactivo de Scott en muestra de tableta en solución.....	62
Figura 17. Prueba de detección Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.	63
Figura 18. Placas de cromatografía TLC bajo luz UV 366 nm antes del revelado.....	64
Figura 19. Prueba de reactivo de Scott en placa de cromatografía TLC bajo luz UV 366 nm después de revelado.	65
Figura 20. Prueba de reactivo de Scott en placa de cromatografía TLC bajo luz natural después de revelado.	66
Figura 21. Prueba de yodo sublimado en placa de cromatografía TLC para detección de benzodiazepinas	66
Figura 22. Prueba colorimétrica positiva de la detección de una tableta de Alprazolam en solución de Gin y Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel	68

Figura 23. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Alprazolam en solución de Gin utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel.	68
Figura 24. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Alprazolam en solución de Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel	70
Figura 25. Prueba colorimétrica positiva de la detección de una tableta de Clordiazepóxido en solución de Gin y Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel	70
Figura 26. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Clordiazepóxido en solución de Gin utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel.....	71
Figura 27. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Clordiazepóxido en solución de Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel.....	71
Figura 28. Diagrama de proceso propuesto para la producción de sílica gel a nivel industrial.	77
Figura 29. Ficha de seguridad de las perlas de sílica gel impregnadas con tiocianato de cobalto (II)	78
Figura 30. Diagrama de procesos de la fabricación de perlas de sílica gel impregnadas con tiocianato de cobalto (II).....	81

RESUMEN

El presente estudio se enfoca en proponer una metodología de detección colorimétrica de compuestos de la familia de las benzodiazepinas en bebidas alcohólicas para prevenir el abuso sexual facilitado por drogas. Las benzodiazepinas son una familia de medicamentos que actúan como depresores del sistema nervioso central y se utilizan comúnmente como tranquilizantes o sedantes, pero su abuso y mal uso representan un problema de salud y seguridad pública por lo que la detección precisa y confiable de estas sustancias es esencial para la prevención. Se propone la adición del reactivo de Scott a perlas de sílica gel tomando ventaja de sus propiedades adsorbentes para la detección de benzodiazepinas Alprazolam y Clordiazepóxido en bebidas alcohólicas tipo Tequila y Gin. La sílica gel demostró una buena integración del agente de detección colorimétrica para la detección de benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam debido sus propiedades granulométricas. La reacción entre el reactivo de Scott y las benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam desarrolla una coloración turquesa característica que en presencia de estas que puede ser utilizado para su detección teniendo como límite de detección 20 mg/L para Alprazolam y 1000 mg/L para Clordiazepóxido.

I. INTRODUCCIÓN

La problemática del consumo de drogas de abuso ha sido objeto de preocupación mundial debido a sus graves consecuencias para la salud y el bienestar de las personas. Además, el consumo de sustancias adictivas junto con el consumo de alcohol ha mostrado un aumento significativo en los últimos años, planteando desafíos adicionales para la sociedad y la salud pública. En este contexto, la detección de drogas de abuso en bebidas alcohólicas se ha convertido en un tema de interés y relevancia creciente.

La combinación de drogas de abuso con bebidas alcohólicas presenta múltiples riesgos, ya que puede potenciar los efectos perjudiciales de ambas sustancias. Por un lado, el consumo de drogas de abuso puede llevar a una mayor vulnerabilidad, pérdida de control y alteraciones cognitivas. Por el otro, el alcohol actúa como un desinhibidor y puede intensificar los efectos de las drogas, aumentando los riesgos asociados con su consumo.

Hasta ahora, se han realizado diversos estudios para la detección de drogas en matrices biológicas, bebidas suaves y bebidas alcohólicas, centrándose en ciertos compuestos según su facilidad de obtención. Sin embargo, la falta de una metodología sencilla y rápida ha dificultado la reducción del número de víctimas del abuso sexual por sumisión química.

El objetivo de esta tesis es proponer una metodología de detección colorimétrica de compuestos de la familia de las benzodiazepinas en bebidas alcohólicas para prevenir el abuso sexual facilitado por drogas, utilizando el reactivo de Scott como agente colorimétrico.

II. OBJETIVOS

A. Objetivo general

- Proponer una metodología de detección colorimétrica de compuestos de la familia de las benzodiazepinas en bebidas alcohólicas para prevenir el abuso sexual facilitado por drogas.

B. Objetivos específicos

1. Sintetizar *in situ* Reactivo de Scott (tiocianato de cobalto (II)) a partir de cloruro de cobalto hexahidratado y tiocianato de amonio para ser utilizado como agente colorimétrico en la detección de benzodiazepinas en bebidas alcohólicas tipo Tequila y Ginebra.
2. Evaluar técnicamente la reacción entre Reactivo de Scott (tiocianato de cobalto (II)) y las benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam, como agente detector colorimétrico para la detección de estas, analizando los colores producidos y los tiempos de reacción.
3. Determinar la interferencia de los componentes de una bebida alcohólica preparada con el Reactivo de Scott (tiocianato de cobalto (II)) para asegurar la detección colorimétrica de benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam en dicha matriz.
4. Fabricar un medio de detección a partir de un agente adsorbente y Reactivo de Scott (tiocianato de cobalto (II)) para comprobar la eficacia de detección colorimétrica en benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam en bebidas alcohólicas tipo Tequila y Ginebra.

III. JUSTIFICACIÓN

En Guatemala se estima que suceden 22 violaciones diarias, de las cuales solo al 28% consiguen que la justicia proteja a las víctimas y el 60% corresponde a menores de edad (González, 2022). La violación facilitada por drogas es una problemática que no ha sido atendida, estimando que un 20% de los abusos reportados son a causa de la ingesta de estos fármacos, generando cada vez más, víctimas a causa del fácil acceso a las drogas de abuso y demás sustancias ilícitas (Flores, 2019).

Hoy en día, no existe un método *in situ* que facilite la fiable detección de drogas de abuso en bebidas alcohólicas que no impliquen mecanismos elaborados y procedimientos largos, además de ser costosos y poco accesibles en las condiciones en las que se necesitan. Muchos de los métodos ya existentes solamente funcionan para la detección *a posteriori* a su ingesta, lo que dificulta comprobar el hecho delictivo si la víctima acude a las autoridades en un período posterior.

Se busca poner a disposición una metodología que sea sencilla, fiable y desechable; que permita detectar compuestos de la familia de las benzodiazepinas añadidos a bebidas alcohólicas con fines delictivos para que funcione como un método de prevención portátil.

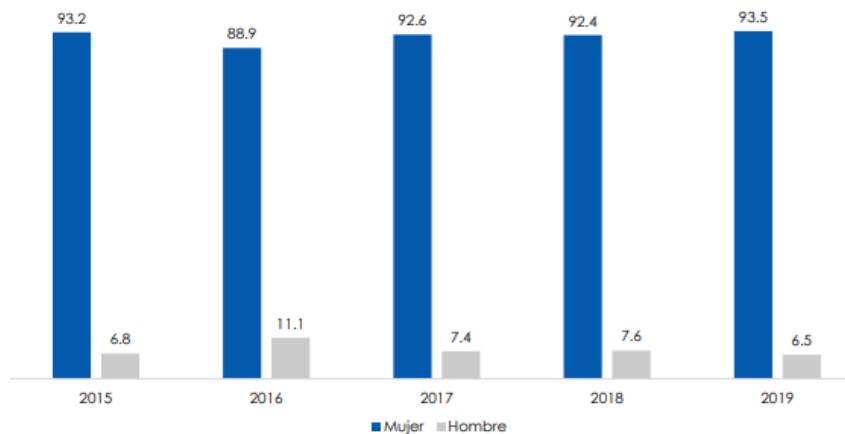
IV. MARCO TEÓRICO

A. Problemática y estadísticas de violencia sexual en Guatemala

En el año 2016 Guatemala reportó 23 casos diarios de abuso sexual a niñas y adolescentes y una tasa de nacimiento de 6 bebés de niñas menores de 14 años producto de violación. Estos casos de violación no siempre son denunciados, por lo que muchos quedan en la impunidad (Figuroa, 2016). Para el año 2021 esta cifra alcanzó cifras de hasta 7,569 denuncias por violencia sexual, 3,867 de agresión sexual y 1,066 de otro tipo de delitos relacionados (Sociedad Suiza de Radiotelevisión, 2022).

Las denuncias sexuales implican avisar, noticiar, declarar una irregularidad o ilegalidad de algo relacionado a la violencia sexual, con el fin de movilizar al órgano competente para que inicie las investigaciones preliminares para constatar la realización del hecho delictivo y su presunto autor (INE, 2021). Sin embargo, aunque las mujeres sean las principales víctimas de la violencia sexual, no es una problemática específica de dicho sexo. En la siguiente imagen se puede observar la frecuencia relativa de hombres y mujeres víctimas de una violación consumada sin discriminar por edades.

Figura 1. Porcentaje de hombre y mujeres víctimas de violación consumada en el período 2015 – 2019.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística, con datos proporcionados por la Sección de Estadística de la Policía Nacional Civil, según reportes recibidos el 24/08/17, 01/02/18, 04/11/19 y 15/04/20.

(INE, 2021)

La violación sexual no es exclusiva en hombre y mujeres que frecuentan lugares peligrosos o discotecas llenas de desconocidos, las estadísticas dicen que las violaciones pueden ocurrir en muchos tipos de ambientes, por ejemplo, familiares y laborales, en donde es posible utilizar sustancias o métodos para someter la voluntad de la víctima. En países como Estados Unidos, el 51.1% de las violaciones femeninas y el 52.4% de las violaciones masculinas son causadas por compañeros íntimos, en donde el 5% afirma haber sido

víctima de una violación por el uso de sustancias químicas (National Sexual Violence Resource Center, 2018).

El fácil acceso a mecanismos que faciliten la violación sexual ha sido un factor que ha ayudado a incrementar las cifras estadísticas en los últimos años. El abuso sexual facilitado por drogas de sumisión química es un tema que no ha sido tratado, pero que se ha popularizado en la última década, por lo que se incluirá como punto de discusión.

B. Sumisión química y drogas de abuso

La sumisión química es un importante problema social que es usualmente asociado con agresión sexual. Este tipo de agresión es conocido como agresión sexual facilitada por drogas. Esta práctica se ha popularizado en los últimos años, dada la relativa facilidad para adquirir compuestos químicos capaces de manipular la voluntad de las personas. En Estados Unidos, se estima que aproximadamente un 5% de los casos de violación involucran esta clase de drogas en un país en donde una de cada cinco mujeres y uno de cada 71 hombres serán víctimas de algún tipo de violencia sexual en algún punto de sus vidas (Negrusz, Juhascik and Gaensslen, 2005).

La idea de utilizar drogas para victimizar es un hecho y existen muchos compuestos químicos capaces de hacer que la persona pierda la voluntad. Entre estos compuestos se puede mencionar: Escopolamina, ketamina, ácido gamma-hidroxibutírico, hidrato de cloral y benzodiazepinas como Xanax y Rohypnol. Estos compuestos tienen la característica en común de ser solubles en agua y, por lo tanto, solubles en bebidas alcohólicas o refrescos, combinación que puede provocar inconsciencia e incluso una intoxicación (Negrusz, Juhascik and Gaensslen, 2005).

Muchas veces las víctimas no son conscientes de lo que sucedió y no proceden el reporte con las autoridades dada la falta de pruebas, y dado esto, no se tiene un número certero de la cantidad de casos de violaciones facilitadas por drogas en los países, ni un dato exacto de la cantidad de violaciones segmentada por cada droga de abuso en específico.

C. Principales drogas de abuso

1. Escopolamina

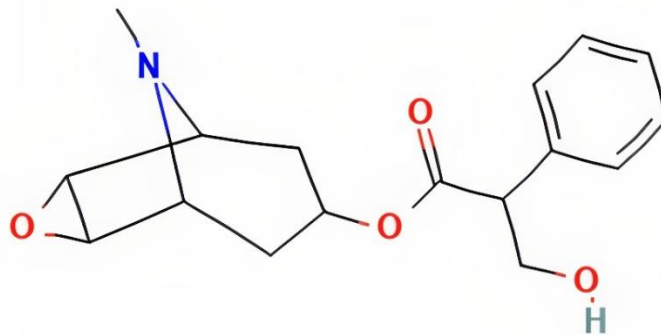
Es un alcaloide tropánico procedente del metabolismo secundario de distintas plantas de la familia de solanáceas. Es un agente anticolinérgico y antiemético con amplio rango de aplicaciones químicas debido a su actividad farmacológica (Bello, 1991).

Usualmente se utilizan compuestos derivados de este para el tratamiento de contracciones espasmódicas de la musculatura lisa del tubo digestivo, vías biliares y urinarias y del aparato genital femenino, antagonizando las acciones muscarínicas de la

acetilcolina. En caso de administración endovenosa o dosis superiores a las indicadas, se pueden presentar efectos secundarios como manifestaciones atropínicas, taquicardia, trastorno reversible de la acomodación visual, somnolencia, disminución de reacción y de alerta. Dichos efectos pueden ser potenciados con la ingesta de medicamentos antidepresivos tricíclicos, quinidina, amantadina y alcohol (Bello, 1991).

Este compuesto no atraviesa la barrera encefálica, por lo que no produce síntomas como delirios, alucinaciones, pero es posible que provoque respiración acidótica, parálisis respiratoria, convulsiones clónicas, íleo paralítico y retención urinaria, síntomas que ameritan un lavado gástrico como tratamiento y el uso de agentes adsorbentes como carbón activado y sulfato de magnesio (Bello, 1991).

Figura 2. Representación de la estructura química de la escopolamina.



(National Library of Medicine, s.f)

Esta droga de abuso es utilizada frecuentemente debido a su tiempo de efecto medio en el cuerpo que es de aproximadamente 4 a 5 horas y su excreción en la orina, lo que dificulta su detección en las víctimas cuando la violación ha tomado lugar y la víctima no es llevada con las autoridades en los primeros días pasado el hecho delictivo. La principal desventaja de esta droga es que una dosis mucho mayor a la indicada puede causar una intoxicación grave, haciendo que los pacientes presenten síntomas de psicosis, fiebre alta o la muerte (Boe, 2008).

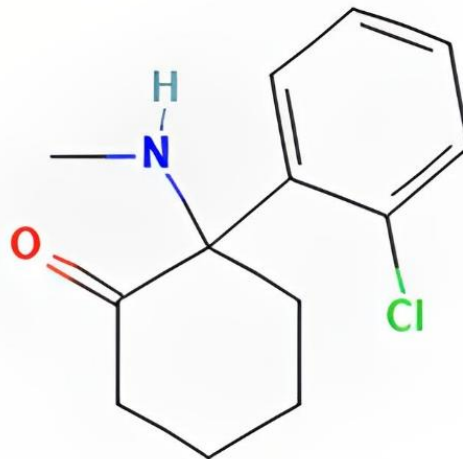
2. Ketamina

Es un compuesto anestésico derivado de la fenciclidina con propiedades disociativos, analgésicos y psicodélicos. Es utilizado comúnmente como droga anestésica en procedimientos quirúrgicos en pediatría, obstetricia, geriatría y veterinaria, aunque también desempeña funciones en tratamientos antidepresivos. Debido a que es un compuesto aprobado para uso clínico, el abuso o mal uso de la ketamina ha sido reportada en revistas científicas y demás medios globales en las últimas dos décadas (Hashimoto, Ide y Kazutaka, 2020).

La ketamina se ha utilizado como droga en clubes de baile y recreación para asimilar los efectos del dietilamida de ácido lisérgico, sin embargo, un abuso de consumo a largo plazo puede desencadenar efectos negativos tanto físicos como psicológicos, como dolor abdominal, desórdenes del sistema urinario, dependencia/tolerancia, deterioro cognitivo, psicosis y depresión (Hashimoto, Ide y Kazutaka, 2020).

Hasta el 2001, el uso de ketamina no se había popularizado sino hasta el comienzo de la fabricación de las party pills en Taiwán, en donde se vendía como éxtasis adulterado debido a que contenía 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), metanfetamina, efedrina, ketamina, acetaminofén y cafeína. Hoy en día, el uso de ketamina como droga de recreación y droga de abuso se frecuente en Reino Unido, Australia, Hong Kong y China (Hashimoto, Ide y Kazutaka, 2020).

Figura 3. Representación de la estructura química de la ketamina.



(National Library of Medicine, s.f)

La dosis de esta droga para facilitar la violación sexual se encuentra en valores mayores a 3 mg/kg de peso del consumidor. El consumo puede darse mediante aspiración nasal, cigarrillos de ketamina, ingesta y, raramente, inyección. Dependiendo del método de consumo, los efectos pueden llegar a presentarse en aproximadamente 5 minutos, teniendo una vida media de 1-2 h, causando efectos psicogénicos y disociativos en los consumidores, lo que la hace un buen candidato como droga para facilitar la violación sexual (Hashimoto, Ide y Kazutaka, 2020).

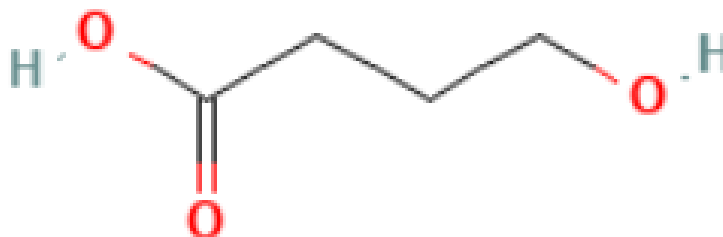
3. Ácido gamma-hidroxiбутírico

También conocido como gamma-hidroxiбутirato (GHB) o gamma-butirolactona, es una de las más famosas drogas de abuso o drogas de club, pertenece a la familia de los ácidos grasos endógenos de cadena corta que puede ser producido como metabolito del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA). La función de este compuesto en el

cuerpo no se conoce con certeza, pero se sospecha que funciona como neurotransmisor o neuromodulador mediante interacciones de tanto el receptor GABAB y un receptor GHB-específico (Brailsford, Cowan y Kicman, 2012).

Este compuesto fue utilizado, inicialmente, como anestésico general, sin embargo, se dejó de utilizar debido a su impredecible tiempo de acción. Hoy en día es utilizado para tratar la narcolepsia y cataplejía, pero también es utilizado para ayudar a sobrellevar la abstinencia de alcohol y opiáceos. En 1990, la FDA prohibió la comercialización del GHB y derivados debido a la alta incidencia de abuso (Brailsford, Cowan y Kicman, 2012).

Figura 4. Representación de la estructura química del ácido gamma-hidroxibutírico.



(National Library of Medicine, s.f)

El ácido gamma-hidroxibutírico suprime el sistema nervioso central mediante la inducción de un coma reversible o sueño profundo, potenciando sus efectos cuando se mezcla con sustancias depresoras como alcohol. Entre los síntomas se pueden destacar la alteración visual, deterioro de la memoria, paros respiratorios, náuseas y amnesia, lo que le confiere potencial para ser utilizado como droga de abuso en su forma de sal sódica o potásica debido a su alta solubilidad en agua y etanol. En cantidades de menores a 1 gramo, se observan efectos relajantes, entre 1 y 2 gramos se presenta disminución de la frecuencia cardíaca y respiración, de las habilidades motoras y el habla. Dosis mayores a 2 g producen muerte. Su efecto surge en aproximadamente 15-30 minutos y puede durar de 3-6 h después de la ingesta, lo que provoca que la víctima no recuerde el hecho delictivo (Xu, Zhai y Chang, 2016).

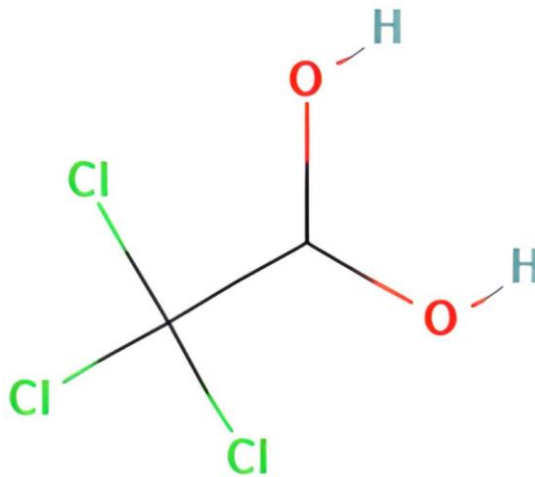
4. Hidrato de cloral

Es un compuesto de la medicina clásica que sigue siendo utilizado para elaboración de fórmulas magistrales en farmacias de hospitales, además de ser administrado como sedante en niños antes de realizarles procedimientos diagnósticos como tomografía axial computarizada y resonancia magnética (Campo et al., 1998).

Es uno de los compuestos conocidos más antiguos para este fin, siendo sintetizado por primera vez hace más de 150 años y haciendo su primera aparición en la medicina en el año 1869 en Berlín donde se utilizó como sedante y medicamento para dormir en ancianos (Campo et al., 1998).

La administración de este compuesto puede ser oral o rectal, siendo absorbido rápidamente y metabolizado en el hígado, eritrocitos y riñones para formar tricloroetanol y ácido tricloroacético. La vida media es de cuatro a doce horas debido a su liposolubilidad que le permite atravesar las membranas plasmáticas e introducirse en las células de todo el organismo provocando efectos hipnóticos y anticonvulsivantes similares a los barbitúricos. Aunque el mecanismo de reacción no se conoce con exactitud, se sabe que el hidrato de cloral es el compuesto que induce el sueño y su metabolito activo, el tricloroetanol, es el responsable de su prolongada acción (Campo et al., 1998).

Figura 5. Representación de la estructura química del hidrato de cloral.



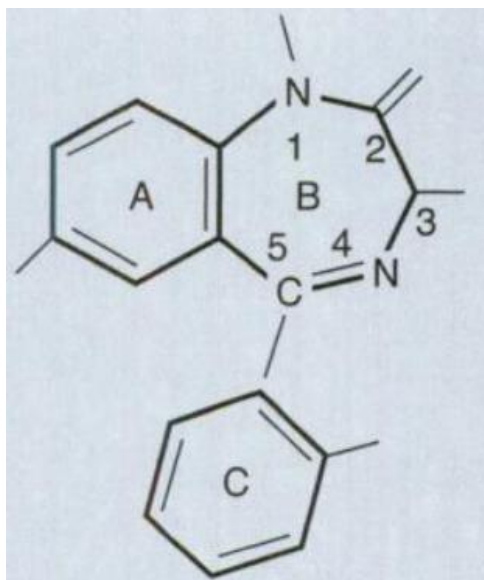
(National Library of Medicine, s.f)

5. Benzodiazepinas

Son compuestos liposolubles de fácil cristalización y de carácter básico (a excepción del Oxazepam y el Lorazepam que son anfóteros) y que pueden alterarse con exposición a la luz (Vantour et al., 2010).

Su estructura presencia tres anillos: un anillo bencénico, un anillo diazepínico heptagonal y un anillo fenilo. Las diversas variantes de sustitución que pueden presentar les confiere propiedades que van desde cambios en el espectro de absorción, potencia farmacológica con la que ejercen un efecto determinado, así como en las propiedades farmacocinéticas que afectan la eficacia y duración de su efecto (Vantour et al., 2010).

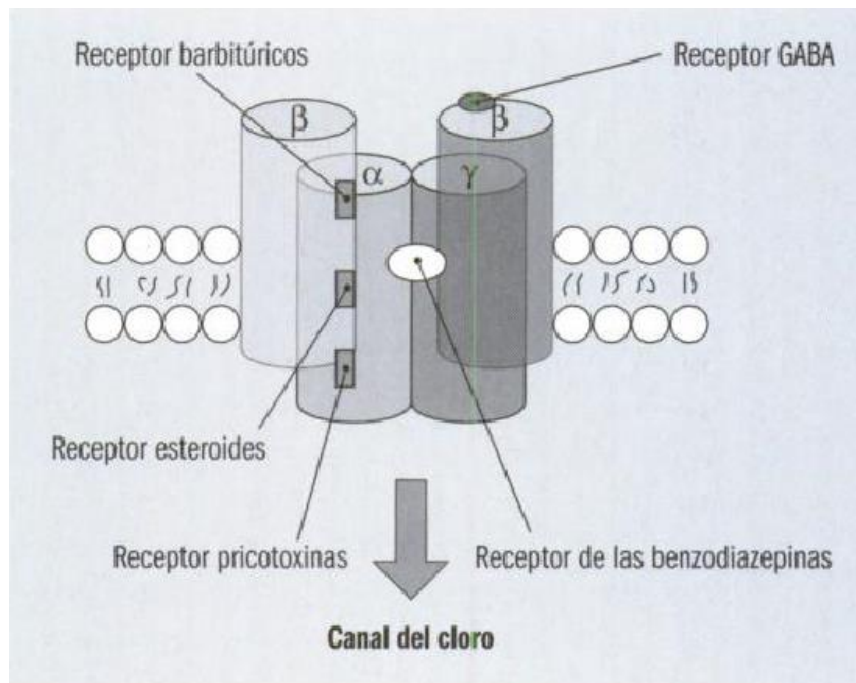
Figura 6. Estructura general de las benzodiazepinas



(Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

En 1977 se descubrió que las benzodiazepinas interactúan en un sitio de unión específico en el sistema nervioso central del complejo receptor GABA-A, sin embargo, poseían menor número de efectos secundarios, menor riesgo de adicción y mayor seguridad en caso de sobredosis respecto a otros ansiolíticos (Mondragón, Echevarría y Maza, 2014).

Figura 7. Estructura supramolecular del receptor GABA



(Mondragón, Echevarría y Maza, 2014).

Las benzodiazepinas se pueden clasificar según su estructura como se detalla a continuación en el Cuadro 1 en donde, a su vez, pueden ser subclasificadas según la duración de su acción.

Cuadro 1. Clasificación de las benzodiazepinas según su estructura

1, 4 BZD	Acción larga: Pro-nodiazepam	Camazepam Clorazepato Clordiazepóxido Diazepam Flurazepam Halazepam Medazepam Quazepam
1, 4 BZD	Acción media: Nitro-BZD	Clonazepam Flunitrazepam Nitrazepam Pinazepam
1, 4 BZD	Acción corta: Oxalo-BZD	Cloxazolam Lorazepam Lormetazepam Oxazepam
1,5 BZD	Acción larga	Clobazam Ketazolam
Triazolo-BZD	Acción media	Alprazolam
Triazolo-BZD	Acción ultracorta	Mizadolam Triazolam

BZD: Benzodiazepina (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

Sin embargo, en el ámbito médico, estas benzodiazepinas son clasificadas según sus propiedades terapéuticas, siendo las ansiolíticas las más comunes en cuanto a recetas para tratamientos médico-psiquiátricos.

Cuadro 2. Clasificación de las benzodiazepinas según sus propiedades terapéuticas

Principalmente ansiolíticas	Diazepam Bromazepam Clordiazepóxido Clobazam Ketazolam Clorazepato Lorazepam Oxazepam Temazepam Alprazolam
Principalmente hipnóticas	Nitrazepam Flurazepam Flunitrazepam Lormetazepam Midazolam
Principalmente anticonvulsivas	Clonazepam Diazepam Lorazepam

a. Farmacocinética

Las benzodiazepinas tienen la característica de compartir acciones farmacodinámicas, por lo que el perfil farmacocinético es el que diferenciará unas benzodiazepinas de otras. Cada una presenta una variación individual en sus parámetros farmacocinéticos en relación de la edad, funcionamiento hepático, tabaquismo y el uso concomitante de otros fármacos por parte del usuario (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

1) Absorción

Son liposolubles y atraviesan fácilmente las membranas biológicas. Tienen buena absorción por vía oral cuando se administran con el estómago vacío, pero puede retrasarse con preparados de tipo liberación prolongada, presencia de alimentos en el estómago, ingesta continuada de benzodiazepinas y administración de otras sustancias como antiácidos, antidepresivos, inhibidores de la monoamino oxidasa y anticolinérgicos. Estos compuestos presentan altos niveles de biodisponibilidad, teniendo un rango de entre (78-100) %. La concentración plasmática dependerá de la rapidez con la que el fármaco se absorba, actuando en aproximadamente 1 h para la mayoría de las benzodiazepinas y,

alcanzando una segunda concentración plasmática entre 6-12 horas para algunos tipos específicos, debido a la recirculación enteroepática (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

2) Distribución

El volumen de distribución depende de la liposolubilidad relativa de cada benzodiazepina siendo en general, alto y mayor en mujeres y mayores de 65 años. Las benzodiazepinas poseen altos grados de unión a proteínas plasmáticas que dificulta que puedan ser extraídas por diuresis forzada o diálisis en intoxicación. Son capaces de penetrar la barrera hematoencefálica (BHE) y alcanza concentraciones mayores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que, en el plasma, además de acumularse en tejidos adiposos, pasar a la leche materna y atravesar la placenta (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

3) Semivida

Las benzodiazepinas tienen semividas muy distintas debido a su poca variación en la concentración plasmática, corriendo el riesgo de afectación psicomotriz y sedación.

Cuadro 3. Principales características de las benzodiazepinas

Fármaco	Semivida (h)	Metabolitos activos	Dosis equivalente (mg)	Unión a proteínas plasmáticas (%)
Alprazolam	9-20	No significativo	1	70-75
Benzodiazepam	4-5	No	50-75	-
Bromazepam	8-30	Sí	6	74
Brotizolam	5	-	0.25	90
Clonazepam	19-60	No	2	86
Clorazepato	30-60	Sí	15	82
Clordiazepóxido	40-100	Sí	25	94-97
Diazepam	40-200	Sí	10	97-98.5
Flunitrazepam	15-24	No	1	77-88
Flurazepam	50-160	Sí	30	97
Halazepam	15-35	Sí	40	98
Ketazolam	30-100	Sí	15	96
Loprazolam	8	Sí	1-2	80
Lorazepam	9-22	No	-	85
Lormetazepam	9-15	No	3	85
Medazepam	26-53	Sí	10	99-99.5
Midazolam	1.5-3	Sí	15-30	0.8-2
Nitrazepam	15-40	No	10	87
Oxazepam	4-24	No	10-15	87-90
Pinazepam	15-20	-	0.5	-

Fármaco	Semivida (h)	Metabolitos activos	Dosis equivalente (mg)	Unión a proteínas plasmáticas (%)
Quazepam	25-41	Sí	-	95
Triazolam	1.5-5	No significativo	-	78-85

(Salazar, Peralta y Pastor, 2011)

4) Metabolismo

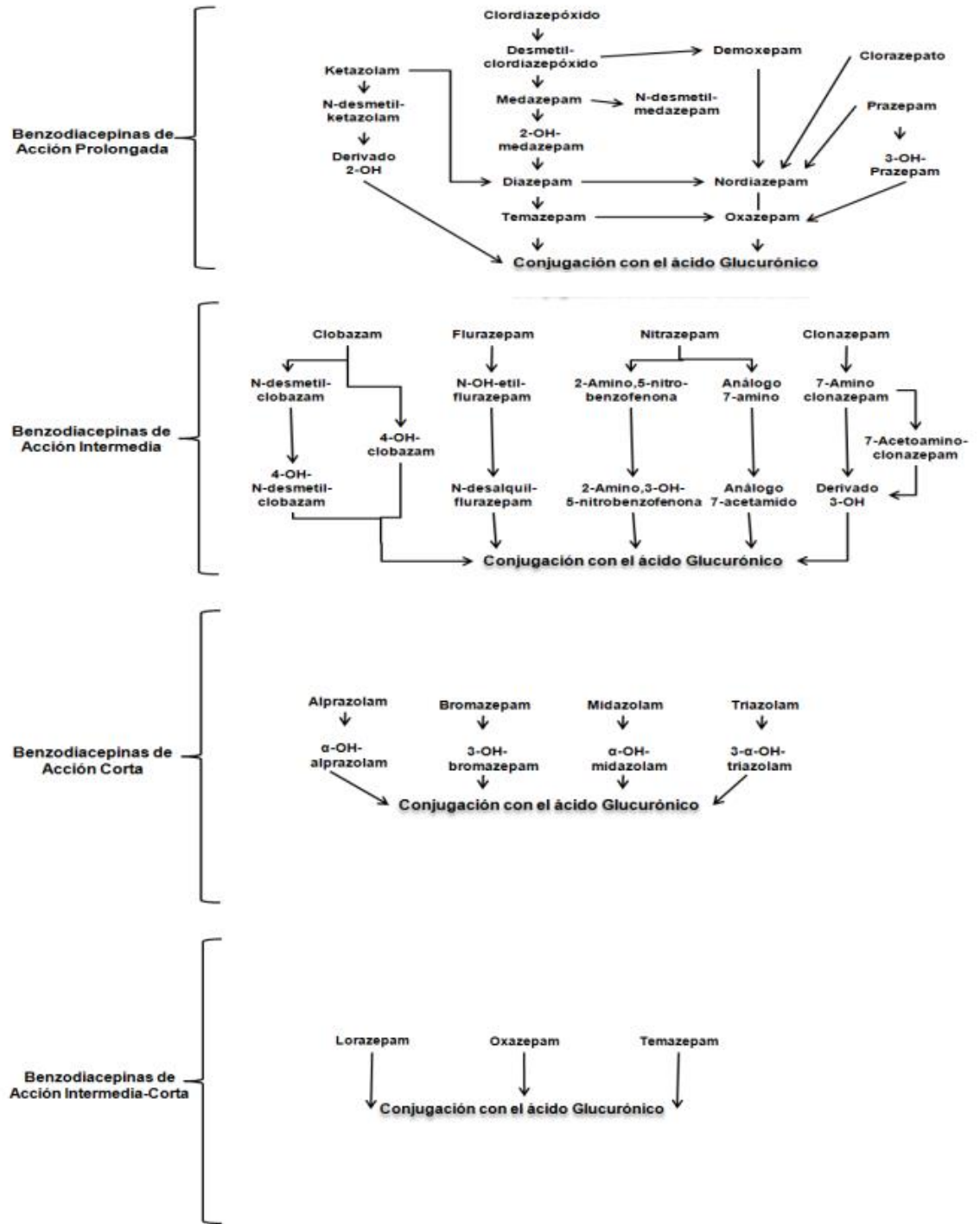
El metabolismo es hepático y puede dividirse en dos fases.

Fase I: Oxidación y reducción por parte del sistema enzimático citocromo P-450 (3A4 y CYP2C19) que dan lugar a metabolitos farmacológicamente activos.

Fase II: Conjugación para formar compuestos inactivos que son posteriormente excretados por la orina.

El metabolismo hepático difiere entre las diversas benzodiazepinas, algunas pasan entre ambas fases, como diazepam, Triazolam, clonazepam, pero algunas otras solamente necesitan de la fase II como Oxazepam, Temazepam y Lorazepam. En el caso de la fase I, esta es sensible a la participación de varios factores como la edad, enfermedades hepáticas y administración de otros fármacos y alcohol (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

A continuación, se presenta el diagrama general de metabolitos de benzodiazepinas tomado de la investigación de Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño del autor Hurlé (2008).



(Hurlé, 2008)

5) Excreción

La principal vía de excreción es la renal. Los compuestos son desechados en forma de metabolitos hidroxilados y conjugados glucurónicos. El 10% se excreta por las heces (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

Estos compuestos tienen alto potencial como drogas de abuso debido a sus efectos depresores del sistema que son potenciados por otras sustancias como opiáceos y alcohol y no está disponible un método capaz de detectarlo rápidamente (Mahmood *et al.*, 2018).

6) Comienzo y duración del efecto

La rapidez de acción depende de la liposolubilidad del medicamento. Una vez que se alcanza el equilibrio en la distribución, el fármaco comienza a salir de los tejidos hacia el plasma para mantener el equilibrio a la vez que la concentración plasmática disminuye según los metabolitos y formas de excreción (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

7) Potencia de las benzodiazepinas

Se conoce que las más potentes benzodiazepinas son el alprazolam, el clonazepam y el Lorazepam. Sus efectos y duración dependerán de la dosis suministrada, sin embargo, el Cuadro 2 presenta la dosis equivalente para algunas benzodiazepinas (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

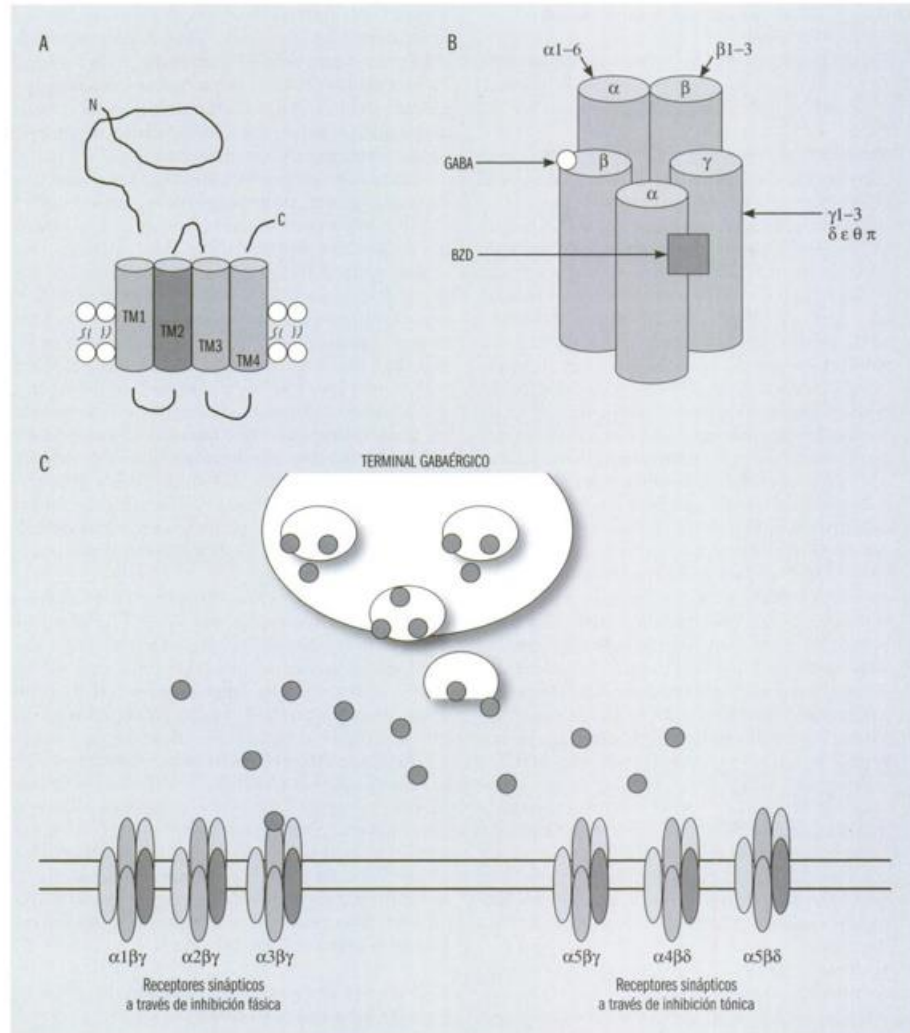
b. Farmacodinámica

La acción terapéutica de las benzodiazepinas se relaciona con el sistema GABA que representa el 30% del sistema inhibitor en la corteza cerebral y el hipotálamo. El sistema GABA cuenta con tres divisiones que se especifican según el tipo de receptores: GABA-A, GABA-B Y GABA-C.

Las benzodiazepinas son fabricadas para interactuar con el receptor GABA-A que es el implicado en la ansiedad y está formado por varias subunidades (α , β , γ , δ , ρ) que delimitan el canal del cloro. Estos compuestos modulan la unión del GABA al receptor GABA-A, aumentándola y promoviendo el flujo de cloro (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

Se conoce que el receptor GABA-A benzodiazepínico más prevalente en el cerebro se conforma por las unidades α_1 , β_2 , γ_2 que se encuentran codificadas por el mismo grupo de genes en el cromosoma 5 (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

Figura 8. Estructura supramolecular del receptor GABA-A



(Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

El etanol también modula alostéricamente al receptor GABA-A y aumenta la afinidad por las benzodiazepinas y otros barbitúricos, modificando el entorno de la membrana del receptor, esto explica la potenciación que tienen estos componentes entre sí (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

c. Sobredosificación

Estos medicamentos poseen un índice terapéutico muy alto y son mucho menos peligrosas en sobredosis que los barbitúricos comunes. Sin embargo, la intoxicación de benzodiazepinas en combinación con otros depresores del sistema nervioso central puede convertir un intento de suicidio en acto consumado debido a la apertura del canal de cloro. Las más peligrosas son el Temazepam y Flurazepam y el de menor toxicidad es el oxazepam (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

Los síntomas de intoxicación leche son apatía, sequedad de boca, hipotonía, incoordinación motora, somnolencia, desorientación, mareos y vértigo, que son bastante comunes en un ambiente en donde se utiliza etanol (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

La intoxicación debe ser tratada con lavado gástrico o inducción de emesis. El flumazenilo es un antagonista de las benzodiazepinas que se usa por vía intravenosa en bolos de 0.2-0.3 mg, seguidos por 0.1 mg cada minuto, hasta un máximo de 1-2 mg. Si se necesita mantener el efecto antagonista, se suele suministrar a 0.1 mg/h en perfusión continua (Salazar, Peralta y Pastor, 2011).

d. Alprazolam

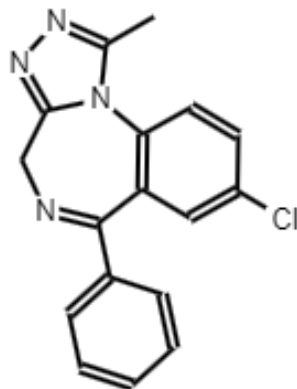
Es una benzodiazepina utilizada para el tratamiento de Trastorno de Ansiedad Generalizado (TAG), puede ser vendido con nombres genéricos según el país cambiando excipientes de la formulación o diseño de la tableta.

Perteneciente a la familia de las triazolobenzodiazepinas, este medicamento posee tres nitrógenos en un anillo de su estructura que permite una buena absorción biológica.

Los blancos moleculares principales de este fármaco son los receptores de los neurotransmisores inhibidores activados directamente por el ácido γ -aminobutírico (GABA), fundamentalmente el GABA-A mencionado anteriormente. Clínicamente, todas las benzodiazepinas causan una depresión del sistema nervioso central (SNC) dosis-dependiente variando desde mínimas alteraciones hasta la hipnosis, por lo que es importante la dosificación para evitar un efecto no deseado.

(MEDILIP, 2009).

Figura 8. Representación de la estructura molecular de la benzodiazepina Alprazolam.



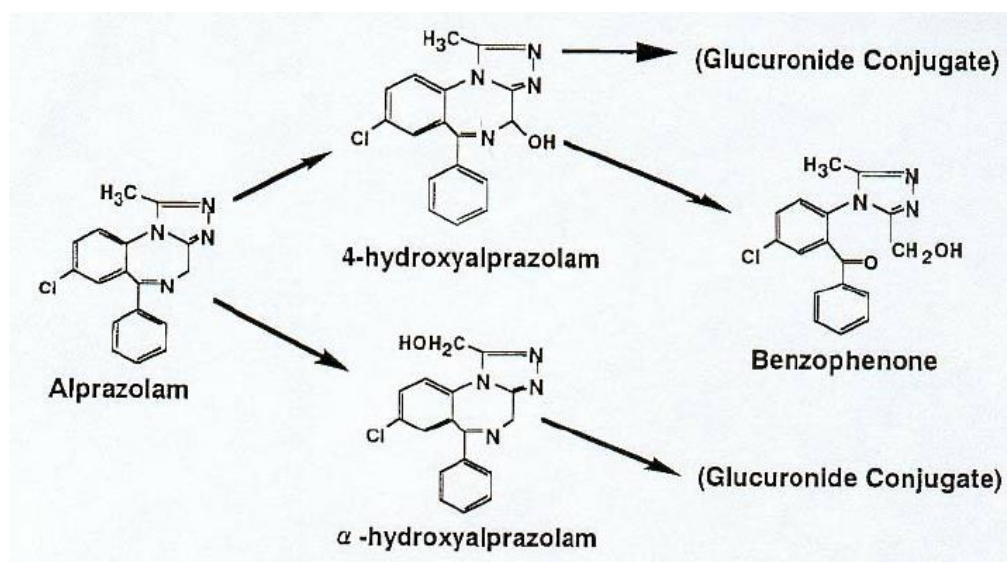
(National Library of Medicine, s.f)

1) Absorción

Después de la administración oral, el Alprazolam es fácil y rápidamente absorbido, alcanzando los picos séricos entre 1 y 2 horas después de la administración en dosis común de 0.25 mg. La vida media del medicamento se encuentra en un rango de entre 6.3 y 26.9 horas en adultos sanos siendo excretado por la orina principalmente (MEDILIP, 2009).

2) Metabolismo

Es metabolizado en el hígado dando lugar a una α -hidroxialprazolam con actividad farmacológica y benzofenona inactiva. Los niveles plasmáticos de dichos metabolitos son extremadamente bajos, sin embargo, la vida media se encuentra en el mismo rango que el Alprazolam (MEDILIP, 2009). A continuación, se muestra un esquema de las rutas metabólicas del compuesto extraído de la investigación de Hirota *et al.* (2001).



(Hirota *et al.*, 2001)

3) Sobredosificación

Esta incluye extensiones de su actividad farmacológica presentando síntomas principales como la ataxia, somnolencia, confusión, alteraciones en la coordinación, disminución de reflejos y, en dosis elevadas, coma. Las secuelas graves son raras a menos que otros fármacos y/o etanol se ingieran simultáneamente.

El tratamiento de la sobredosis consiste en la inducción del vómito y lavado gástrico, además de apoyo a la función respiratoria y cardiovascular cuando se presenta el coma. El Flumazenilo puede usarse como tratamiento adjunto para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis (MEDILIP, 2009).

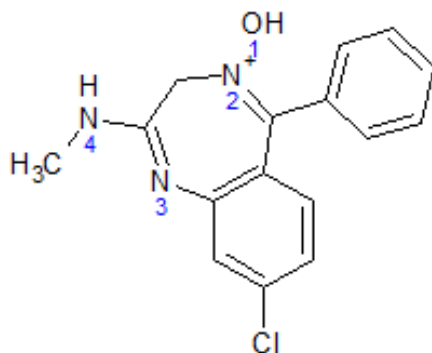
e. Clordiazepóxido

Inicialmente conocido como metaminodiazepóxido fue consecuencia del error cometido en la síntesis del último compuesto de la serie de análogos de los colorantes derivados de las heptodiazinas. Esta benzodiazepina posee un N-Óxido debido a la oxidación del nitrógeno del anillo en su estructura principal, haciéndolo más reactivo frente a sustituciones (Geissman, 1973).

Los primeros experimentos demostraron un efecto de amansamiento en animales salvajes, sin embargo, este también fue probado en pacientes con esquizofrenia, en donde se reveló que el Clordiazepóxido no posee una verdadera actividad antipsicótica, pero reducía grandemente la ansiedad en estos pacientes (Álamo y López, 2007).

Al igual que el Alprazolam, los blancos moleculares principales de este fármaco son los receptores de los neurotransmisores inhibidores activados directamente por el ácido γ -aminobutírico (GABA), fundamentalmente el GABA-A (Álamo y López, 2007).

Figura 9. Representación de la estructura molecular de la benzodiazepina Clordiazepóxido.



(Wiley, 2006)

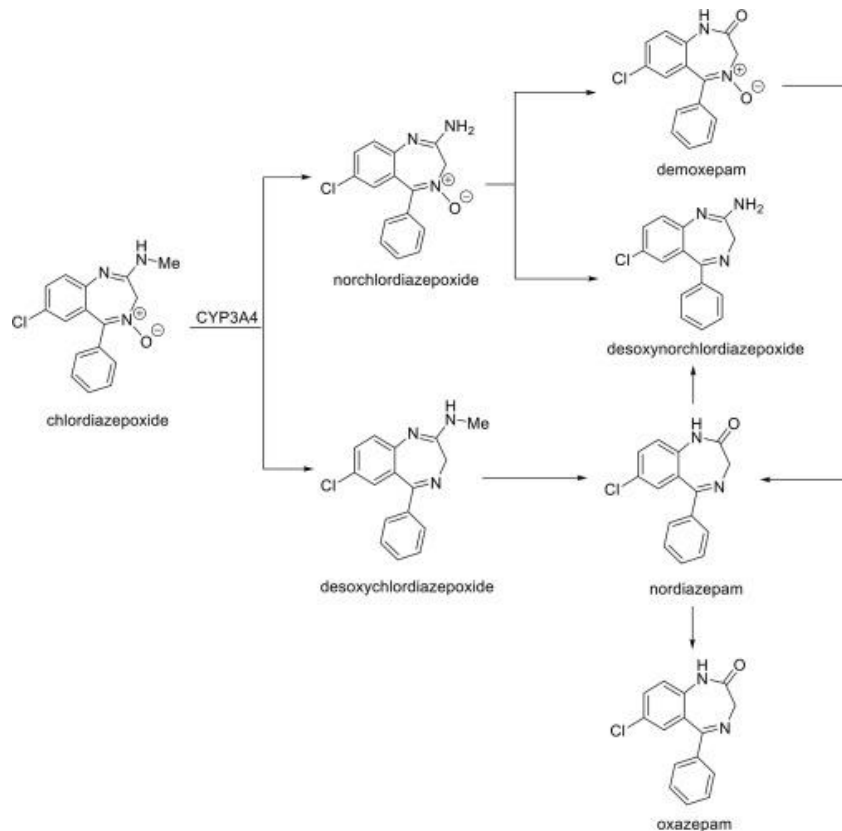
4) Absorción

Después de la administración oral, el Clordiazepóxido es fácil y rápidamente absorbido, alcanzando los picos séricos entre 1 y 2 horas después de la administración. La vida media del medicamento se encuentra en un rango de entre 6 a 30 horas en adultos sanos siendo excretado por la orina principalmente (Instituto de Salud Pública de Chile, 2021).

5) Metabolismo

Es metabolizado en el hígado dando lugar a desmetilclordiazepóxido con actividad farmacológica y demoxepam que posteriormente es metabolizado a oxazepam, también activo, pero en concentraciones menores al 1% de la concentración inicial suministrada de Clordiazepóxido (Instituto de Salud Pública de Chile, 2021). A continuación, se muestra

un esquema del metabolismo del compuesto presentado por Chaytor (2007) en su investigación para la referencia integral de farmacología.



(Chaytor, 2007)

6) Sobredosificación

Al igual que el Alprazolam, la sobredosis de Clordiazepóxido presenta síntomas principales como la ataxia, somnolencia, confusión, alteraciones en la coordinación, disminución de reflejos y, en dosis elevadas, coma.

El tratamiento de la sobredosis consiste en la inducción del vómito y lavado gástrico. Si no hay ventaja en vaciar el estómago, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción, prestando especial atención a las funciones respiratorias y cardiovasculares. El Flumazenilo puede usarse como tratamiento adjunto para el manejo de la función respiratoria y cardiovascular asociada con la sobredosis (Instituto de Salud Pública de Chile, 2021).

D. Bebidas alcohólicas

Son sustancias psicoactivas conocidas por poseer alcohol etílico dentro de su composición. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) afirma que es uno de los principales problemas de salud pública alrededor del mundo y que está relacionada con múltiples enfermedades, contribuyendo a desórdenes mentales que conducen a comportamientos violentos y es asociado frecuentemente a episodios que conllevan a la muerte (Téllez, 2012).

El *Global Status Report on Alcohol* publicado en 2004 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) muestra que alrededor de 2 mil millones de personas en el mundo consumen algún tipo de bebida alcohólica de forma regular y, de estos, 76 millones presentan algún tipo de consumo problemático siendo los jóvenes la mayoría de esta población (Téllez, 2012).

1. Bebidas alcohólicas populares

El periódico La Unión Morelos brinda una lista de las 10 bebidas alcohólicas más populares del mundo, en donde el tequila y ginebra figuran dentro de la clasificación con los puestos 6 y 7 respectivamente (La Unión Morelos, 2023).

La elección de estas bebidas fue objetiva y el principal criterio utilizado fue la tonalidad, para evitar que esta afectase los resultados de las pruebas de detección colorimétrica de benzodiazepinas.

E. Detección de benzodiazepinas por pruebas de desarrollo de color

Las benzodiazepinas pueden ser detectadas mediante el uso de métodos con desarrollo de color, estas pruebas cualitativas son recomendadas a pesar de que la mayoría se consideran empíricas y los principios de la reacción no son del todo conocidas.

La mayoría de las muestras no requieren de preparación especial, ya que es común utilizar una pequeña porción de la matriz analizada, sin embargo, algunas preparaciones comerciales contienen más de un compuesto activo que puede complicar la interpretación del color obtenido en la prueba (Salazar. 1995).

1. Ventajas de las pruebas de orientación con desarrollo de color

Estas pruebas suelen ser rápidas y de bajo costo, además de presentar un color inmediatamente después de que entran en contacto con la muestra. Una prueba rápida de orientación con color puede indicar la presencia de un compuesto o grupo de compuestos, lo que permite elegir el procedimiento de una prueba definitiva. Muchos de los métodos rápidos incluyen un diseño portátil y compacto para pruebas de campo (Salazar. 1995).

2. Desventajas de las pruebas de orientación con desarrollo de color

Las desventajas principales de este tipo de pruebas se pueden resumir en la falta de especificidad para la detección de un compuesto en específico. La información debe ser valorada con el tamaño de muestra que se tiene y, en su mayoría, son pruebas destructivas. Asimismo, los falsos positivos pueden darse en presencia de otros compuestos similares.

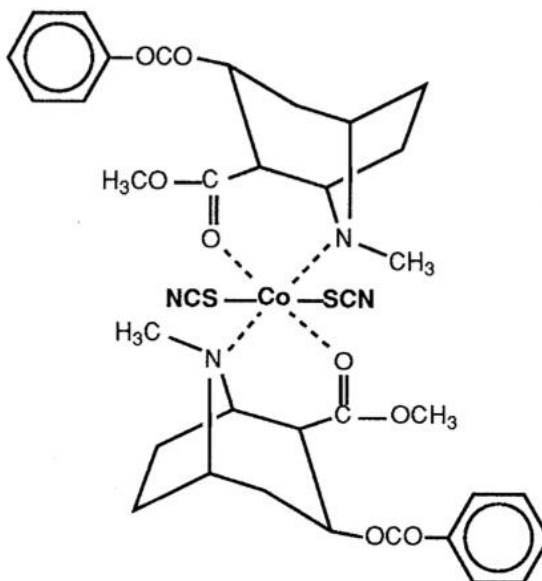
La interpretación de los resultados puede ser complicada, este es un problema aún en las manos del personal experto y generalmente ocurre como resultado de adulterantes en el material de prueba. Este problema se puede eliminar mediante procedimientos de separación, pero estos requieren tiempo, habilidad y conocimiento (Salazar. 1995).

3. Formación de complejo

La interacción entre el cobalto y las benzodiazepinas sigue siendo un área de investigación cuya comprensión no ha sido completamente esclarecida hasta el momento. Aunque se reconocen los efectos moduladores que algunos metales de transición pueden tener sobre algunos compuestos orgánicos, la unión de enlaces específica con las benzodiazepinas aún plantea interrogantes.

Sin embargo, se propone una posible configuración para cada una de las benzodiazepinas de estudio analizando la interacción entre el tiocianato de cobalto y la Cocaína.

Figura 10. Estructura del complejo Cocaína – Tiocianato de Cobalto

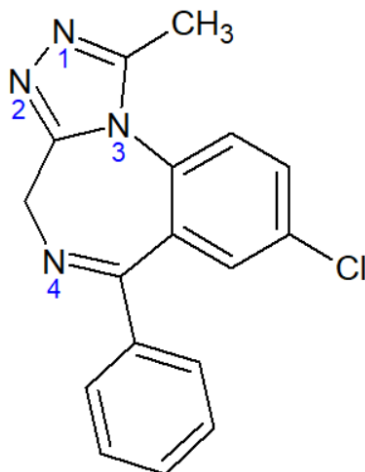


(National Library of Medicine, s.f)

f. Complejo Tiocianato de cobalto – Alprazolam

La molécula de Alprazolam posee un anillo Triazol, además de un nitrógeno extra en la estructura aledaña a este.

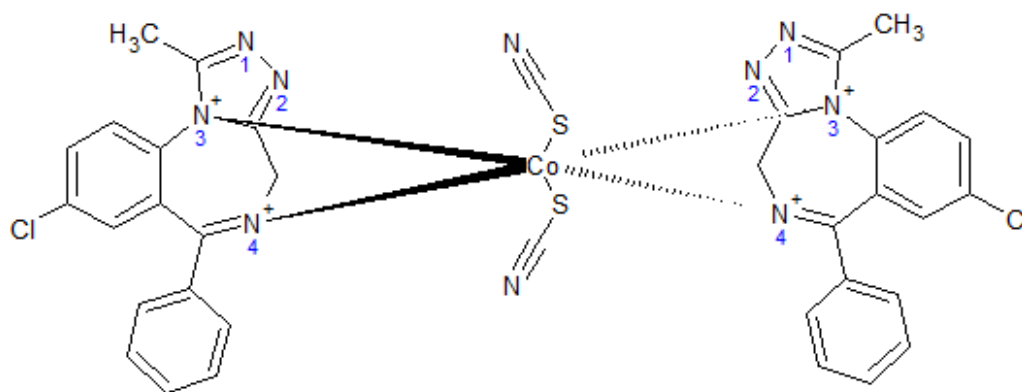
Figura 11. Enumeración de los átomos de Nitrógeno de en la molécula de Alprazolam



(National Library of Medicine, s.f)

Se propone la siguiente estructura tomando en cuenta la forma con menor tensión y el carácter básico de los nitrógenos de la estructura, sin embargo, algunos nitrógenos no fueron tomados en cuenta, como los nitrógenos 1 y 2 debido a que el carácter es menos básico debido a la resonancia que presenta la estructura, por otra parte, el nitrógeno 3 sí posee carácter básico, pero es poco probable que forme un enlace debido a su impedimento estérico.

Figura 12. Estructura propuesta del complejo Alprazolam – Tiocianato de Cobalto

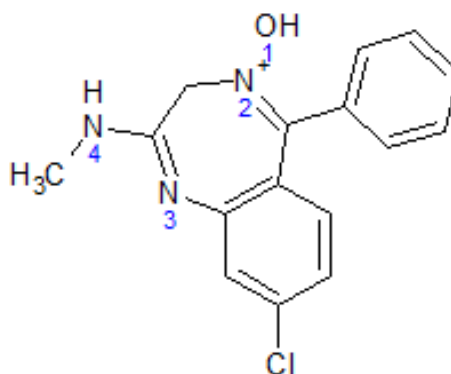


La interacción coordinada debe darse entre dos centros positivos con la geometría adecuada. En este caso se puede percibir un ciclo de 5 miembros en donde está involucrado el cobalto, tomando como referencia el compuesto Cocaína, en donde el cobalto aún puede considerarse estable.

g. Complejo Tiocianato de cobalto – Clordiazepóxido

La molécula de Clordiazepóxido posee el esqueleto principal de las benzodiazepinas, con la peculiaridad de que un N-óxido se encuentra unido a su anillo principal, haciéndolo más reactivo frente a sustituciones y otras interacciones químicas (Geissman, 1973).

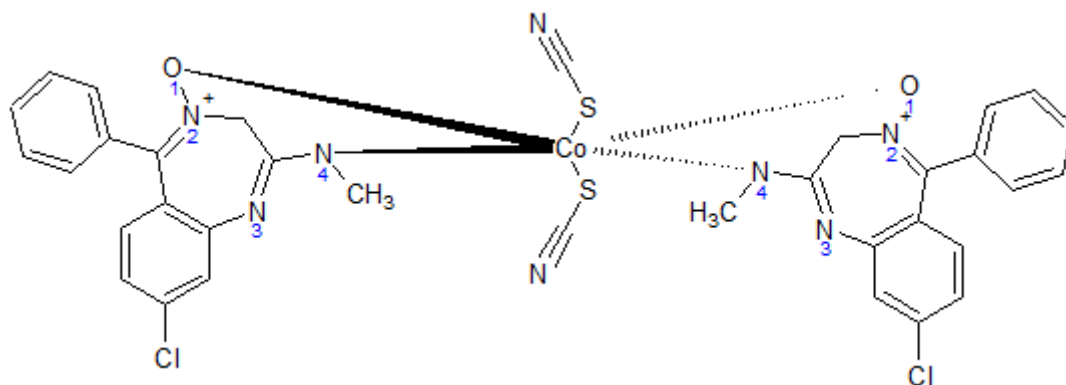
Figura 13. Enumeración de los heteroátomos en la molécula de Clordiazepóxido



(Wiley, 2006)

Se propone la siguiente estructura tomando en cuenta la forma con menor tensión y la electronegatividad de los heteroátomos en la molécula. Algunos nitrógenos no fueron tomados en cuenta, como los nitrógenos 2 y 3, ya que son de carácter electronegativo debido a la resonancia que presenta la estructura del anillo, por otra parte, el nitrógeno 4 sí puede formar un enlace con el átomo de cobalto debido a que es una amina secundaria, conocidas por su interacción con el reactivo de Scott. Asimismo, el oxígeno 1 es de carácter electronegativo fuerte, lo que se siente atraído por el átomo de cobalto, formando el enlace de coordinación.

Figura 14. Estructura propuesta del complejo Clordiazepóxido – Tiocianato de Cobalto



La interacción coordinada debe darse entre dos centros negativos con la geometría adecuada. En este caso se puede percibir un ciclo de 6 miembros en donde está involucrado el cobalto.

F. Cromatografía de capa fina (TLC)

La cromatografía de capa fina es una de las técnicas más utilizadas para la separación e identificación de compuestos. Se utiliza para compuestos en estado puro o extraídos de formulaciones farmacéuticas, en el análisis de materiales fabricados ilícitamente y en el estudio de muestras biológicas.

A pesar de ser una técnica de separación, bajo condiciones controladas puede ser empleada para identificar y cuantificar ciertos compuestos. Es considerada un método analítico debido a su simplicidad, confiabilidad, bajo costo y selectividad en la detección. Además, requiere de equipo y espacio mínimo, por lo que es muy sencilla de replicar en cualquier laboratorio.

El sistema de cromatografía de capa fina está compuesto de dos fases: una es la fase estacionaria (agente adsorbente) y la otra es la fase móvil. La fase estacionaria es una capa delgada de polvo fino unido a un soporte sólido. La fase móvil es un líquido en el que la sustancia analizada se disuelve y asciende por la fase estacionaria por acción capilar; permitiendo que los diferentes componentes de la mezcla tomen diferentes posiciones a través de la placa.

Dependiendo de las interacciones de estos componentes, de su estado físico y en general de sus propiedades fisicoquímicas como el grado de polaridad, grado de ionización, resultará cualquiera de los principios que rigen el método de separación por cromatografía (Salazar. 1995).

1. Adsorción

Basada en la diferencia de polaridad entre las moléculas de la mezcla y el adsorbente. El adsorbente posee un alto poder de atracción electrostática sobre la mezcla, la elución o separación puede efectuarse mediante fuerzas competitivas del disolvente empleado.

Los compuestos de la mezcla tienden a adsorberse en la fase estacionaria con diferente grado de intensidad de acuerdo con su polaridad, tipo, tamaño y número de grupos funcionales. Compuestos con mayor grado de polaridad se adsorben más fuertemente y migran a través del sistema de forma más lenta a diferencia de los compuestos no polares o con menor grado de polaridad. En este tipo de cromatografía la posición de la sustancia en la placa está dada por la constante de adsorción que se puede definir mediante:

$$C_{\alpha} = C_a/C_e$$

C_{α} = Concentración del compuesto a la altura específica en un sistema

C_a = Concentración en el adsorbente

C_e = Concentración en la fase móvil

Por medio de este proceso la separación de componentes de distinta polaridad e isómeros que tengan interacción distinta con el mismo adsorbente resulta muy efectiva (Salazar. 1995).

2. Partición

El mecanismo de separación se basa en la diferencia de solubilidades de los compuestos a separar entre dos fases no miscibles entre sí, que son la fase estacionaria y la fase móvil, las cuales son líquidas. La función del adsorbente en la cromatografía de partición es servir exclusivamente como soporte inerte para la fase estacionaria. La separación se hace entre dos fases líquidas en las cuales los compuestos tienden a distribuirse, a este proceso se le llama “partición” o “distribución” y es representado por k_d , el cual se puede definir como:

$$k_d = C_m/C_e$$

En donde:

C_m = Concentración del compuesto en la fase estacionaria líquida que cubre los sitios de atracción electrostática del adsorbente.

C_e = Concentración del compuesto en la fase móvil.

Este tipo de separación resulta efectivo para sustancias que posean distinta solubilidad.

(Salazar. 1995)

3. Intercambio iónico

Este método permite separar las moléculas considerando su carga iónica neta. Funciona de forma que las moléculas cargadas se adhieren al intercambiador para ser disociada. Es una técnica de purificación generalmente utilizada con proteínas. En las separaciones de intercambio iónico suceden dos etapas. La primera etapa consiste en la unión hacia el intercambiador, esta es fuerte y estable. La segunda etapa consiste en eluir la columna con distintos buffers a diferentes pH para que estos compitan por los sitios de unión de los distintos componentes. Se pueden utilizar intercambiadores tanto aniónicos como catiónicos. Si una proteína es estable en un pH por debajo de su punto isoeléctrico se utilizará un intercambiador aniónico. Si, de lo contrario, la proteína es estable en un pH por arriba del punto isoeléctrico se utilizará un intercambiador catiónico. La elección del intercambiador a utilizar dependerá de los factores antes mencionados, así como la del efecto del pH sobre la carga y estabilidad (Deloisa et al., 2012).

4. Electroforesis

La electroforesis es una técnica utilizada para la separación de moléculas como ADN, ARN o proteína. Este método utiliza tanto el tamaño, así como la carga eléctrica de la molécula. En este caso se emplea una corriente que mueve las moléculas a través de un gel que actúa como tamiz y permite a que las moléculas pequeñas se muevan de forma más rápida que las grandes. Para realizar una determinación de comparar la gel con estándares conocidos de estas. Esta técnica es ampliamente utilizada en medicina forense, así como en disciplinas como la microbiología. Unas de sus aplicaciones más importantes es la determinación de identidad de personas participantes en un delito mediante el uso de su ADN y una base de datos. (National Human Genome Research Institute, 2023).

5. Fase móvil

La elección de la fase móvil dependerá de la mezcla de compuestos a separar y de la fase estacionada empleada. Si la sustancia tiene mayor afinidad por el eluyente que por el adsorbente, se eluye más próxima al final. La propiedad más importante de un disolvente que debe emplearse en cromatografía TLC es la pureza y su poder de elución.

Las fases móviles para la identificación de benzodiazepinas están constituidas por mezclas de metanol, hidróxido de amonio, ciclohexano, tolueno, dietilamina, cloroformo, acetato de etilo, etanol, acetona y heptano, predominando las mezclas: cloroformo/acetona, metano/hidróxido de amonio, acetato de etilo/etanol, cloroformo/metanol, ciclohexano/tolueno/dietilamina (Salazar. 1995).

6. Detección o procedimiento de localización

Los procedimientos de localización deben proporcionar tanta información como sea posible, para esto se utilizan diversos agentes de detección para diferenciar los compuestos de un mismo grupo por medio de experimentación en placas por duplicado. Debido a que la mayoría de los compuestos orgánicos son incoloros, se debe tratar con técnicas no destructivas.

Después del desarrollo, las placas son retiradas de la cámara cromatográfica, se secan y se detectan las sustancias separadas. Esto suele ser sencillo en el caso de compuestos con color apreciable o de sustancias que pueden fluorescer o absorber radiación UV. Cuando las sustancias no son coloreadas o no presentan fluorescencia bajo luz UV, deben derivatizarse con reactivos de detección para formar sustancias coloreadas, fluorescentes o absorbentes en luz UV (Salazar. 1995).

a. Detección mediante radiación UV

Es un procedimiento rápido y sencillo para detectar compuestos separados por cromatografía. Consiste en utilizar una lámpara UV que emita radiaciones de longitud de onda de 254 nm y/o 365 nm. Esta detección se realiza en habitaciones oscuras o en cubetas

con lámpara UV integrada. Este procedimiento no modifica ni destruye la estructura química de los compuestos detectados y son por ello los más adecuados para fines preparativos (Salazar. 1995).

b. Detección por derivatización a compuestos coloridos

Las reacciones de derivatización se utilizan cuando las fracciones individuales no reaccionan a la radiación UV o cuando la sensibilidad de la detección es insuficiente. En el Cuadro 3 se muestran algunos métodos usuales de detección para benzodiazepinas en cromatografía de capa fina.

Cuadro 4. Métodos de detección para benzodiazepinas en cromatografía de capa fina

Agente	Compuesto detectado	Observaciones/manchas
Ninhidrina	Aminas	Primarias: Violeta-rosa Secundarias: amarillo
Vapores de yodo	Compuestos orgánicos no saturados	Café
Yodo-platino acidificado	Alcaloides y compuestos nitrogenados	Violeta, azul, café, naranja
Reactivo de Dragendorff	Alcaloides y compuestos nitrogenados	Amarillo, naranja, rojo-naranja, café-naranja
Reactivo FPN	Fenotiazinas y dibenzacepinas	Fenotiazinas: Rojo, rojo-café Dibenzacepinas: azul
Tiocianato de cobalto	Alcaloides y compuestos aminados	Azul
Solución de ácido sulfúrico	Aminas	Intensifica la reacción de ninhidrina
Ácido sulfúrico fumante	Compuestos orgánicos	Negro
Luz UV 254 y 366 nm	Compuestos orgánicos y heterocíclicos	Oscuro

(Salazar. 1995)

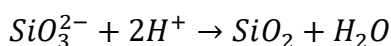
G. Detección por medio de adición de reactivo a agente adsorbente

1. Sílica gel

La sílica gel tiene la mayor capacidad de absorción de humedad de los agentes adsorbentes que se conocen en el mercado actualmente. Es aplicable ampliamente debido a dicha propiedad en la industria del análisis químico, control de humedad, secado industrial, portador de catalizadores, así como para la separación y purificación de composiciones para la fabricación de sustancias muy puras.

La sílica gel es un sólido amorfo, incoloro, inodoro, insípido y no tóxico con fórmula $\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, es insoluble en agua y en cualquier otro solvente orgánico. Posee propiedades químicas estables debido a su estructura porosa, reacciona solo con las bases fuertes y con el ácido fluorhídrico.

La sílica gel se obtiene añadiendo una disolución de silicato de sodio a una solución de ácido sulfúrico formando una disolución de óxido de silicio (IV) hidratado.



(Sinche, 2019).

2. Tiocianato de cobalto

El tiocianato de cobalto, mejor conocido como reactivo de Scott, es una prueba de detección comprobada para la presencia de cocaína y algunos alcaloides. Mahmood *et al* (2018) utiliza dicho reactivo para la identificación de benzodiazepinas en matrices sólidas como prueba colorimétrica (Mahmood *et al.*, 2018).

Dicha prueba colorimétrica no ha podido ser extrapolada a matrices líquidas en donde el compuesto ha sido disuelto debido a la complicación de la especificidad del método a un bajo costo (Mahmood *et al.*, 2018).

3. Uso de sílica gel como medio de detección

La sílica gel es utilizada por su capacidad de adsorción que puede llegar a ser un 40% de su peso debido a la gran porosidad que posee (800 – 850 m^2/g), según el tamaño del poro puede ser fino o macro con capacidad de absorción relativa diferente que puede suplir una necesidad distinta. Asimismo, esta puede ser regenerada calentando a altas temperaturas hasta que lo permita la estructura física, tomando en cuenta los contaminantes que se hayan adsorbido (Sinche, 2019).

Anteriormente se ha utilizado sílica gel como agente adsorbente de diferentes moléculas para actuar como absorbente selectivo. El cloruro de cobalto es un agente eficaz para indicar el grado de saturación por agua, este es añadido a la sílica gel para que actúe como indicador de humedad (Sinche, 2019).

V. ANTECEDENTES

El uso de drogas de abuso ha sido una preocupación durante muchos años y muchos profesionales han aportado sus hallazgos respecto a las metodologías de detección de estos compuestos.

Rodríguez *et al* (2021) en su artículo titulado *Heteroditopic chemosensor to detect gamma-hidroxybutyric acid (GHB) in soft drinks and alcoholic beverages* evidencia que el abuso sexual facilitado por drogas es un problema de gran escala en todo el mundo, siendo el GHB uno de los componentes más utilizados, pero también uno de los más regulados en el mundo. Este artículo propone el uso de sensores químicos heteroditópicos para la detección colorimétrica de GHB en bebidas suaves y bebidas alcohólicas preparadas, apoyándose en análisis UV para comprobar la absorbancia y encontrar la relación entre la concentración de GHB y el color de la solución (Rodríguez *et al.*, 2021).

Por otra parte, Xu, Zhai y Chang (2016) en su artículo *Detection of GHB by Optical Methods* indica que el ácido gamma-hidroxibutírico fue prohibido para su venta desde 1990 por la FDA en Estados Unidos debido a los efectos adversos que presenta en grandes cantidades, por lo que solamente se vende como coadyuvante en tratamientos de narcolepsia y alcoholismo. En este artículo abordan la posibilidad de detección de este compuesto mediante tecnología UV/VIS utilizando distintos agentes colorimétricos (tintes) para su detección en agua, cerveza, vino, vodka, cola, soju, jugo de manzana y whiskey. Esto con el fin de desarrollar un método rápido y confiable para la detección de GHB obteniendo tonalidades rojizas, naranjas y azules (Xu, Zhai y Chang, 2016).

En cuanto al mercado actual, la Universidad de Valencia patentó un kit para la detección de GHB como droga de sumisión química. El principal objetivo del proyecto es poner a disposición del público un sistema simple, confiable y desechable que pueda detectar cualquier intento de utilizar GHB para propósitos criminales (Rodríguez *et al.*, 2021).

A pesar de las distintas investigaciones, la mayor parte de los estudios se centralizan en la detección de GHB como droga de abuso, sin embargo, en Guatemala el uso de GHB es muy limitado debido a la dificultad de obtención. El uso de medicamentos benzodiazepínicos como sustituto del GHB es una visión más certera de la problemática en el país. Arguello *et al* (2020) propone metodologías en su artículo titulado, *Detección e identificación de benzodiazepinas y sus metabolitos en muestras biológicas de interés químico-legal por HPLC/DAD como método complementario a GC/MS*, que son de utilidad para pruebas de laboratorio en placas de cromatografía de capa fina (TLC) proveyendo los distintos solventes que pueden ser utilizados como fase móvil, con un aproximado del 66.2% de resultados positivos en matrices biológicas. Los autores recomiendan realizar pruebas con placas de cromatografía de capa fina, las placas deben ser cortadas con dimensiones de 4x8 cm, o suficientemente pequeñas para que puedan ser

introducidas con facilidad en la cámara saturada de solvente. Se prepara el solvente según la benzodiazepina analizada, pero se recomienda el uso de soluciones de cloroformo puro, cloroformo/acetona (50/50) y acetona pura como fase móvil (Arguello et al., 2020).

En la actualidad, no se cuenta con una metodología que permita detectar benzodiazepinas en bebidas alcohólicas de manera eficaz, sencilla y confiable debido a la dificultad de análisis de la matriz.

VI. METODOLOGÍA

A. Evaluación de la efectividad de detección colorimétrica de distintos reactivos para benzodiazepinas

Cuadro 5. Reactivos utilizados para la evaluación de efectividad de detección colorimétrica para benzodiazepinas

Reactivo	Cantidad	Pureza
Reactivo de Scott	5 mL	Grado reactivo
Reactivo de Marquis	5 mL	Solución de formaldehído grado reactivo 40% (v/v) en ácido sulfúrico concentrado
Ácido nítrico conc.	5 mL	Grado reactivo
Reactivo de Froehde	5 mL	Solución de ácido molibdénico (10% p/v) en ácido sulfúrico caliente
Clordiazepóxido en solución	1 tableta	25 mg
Alprazolam en solución	1 tableta	0.5 mg

Cuadro 6. Materiales utilizados para la evaluación de efectividad de detección colorimétrica para benzodiazepinas

Material	Marca	Comentario
Mortero	ProLabQ	Utilizado para la molienda de las tabletas, uno distinto por benzodiazepina.
Gotero 25 mL	ProLabQ	Utilizado para agregar el reactivo cromógeno
Placa cerámica de reacción	FisherSci	Utilizado para la reacción de benzodiazepina y agentes cromógenos
Varilla de vidrio	ProLabQ	Utilizado para homogeneizar la reacción

Se pulveriza una tableta de cada benzodiazepina y se agregan 3 gotas (~ 0.15 mL) de cada reactivo en una placa de reacción y se agita con una varilla de vidrio para homogenizar. La reacción se lleva a cabo en medio acuoso y se espera una reacción colorimétrica inmediata para cada compuesto como se detalla en el Cuadro 7.

Cuadro 7. Colores presentados en el resultado positivo y negativo para los reactivos utilizados en la detección de benzodiazepinas.

Reactivo	Resultado positivo	Resultado negativo
Reactivo de Scott	Azul/turquesa	Magenta
Reactivo de Marquis	Naranja/Violeta	Incoloro/amarillo
Ácido nítrico conc.	Verde olivo	Incoloro/amarillo
Reactivo de Froehde	Café/Violeta	Incoloro

B. Fabricación del reactivo de Scott *in situ*

Cuadro 8. Reactivos utilizados para la síntesis *in situ* del reactivo de Scott

Reactivo	Cantidad	Pureza
Cloruro de cobalto	2.2 g	Grado reactivo
Tiocianato de amonio hexahidratado	3.4 g	Grado reactivo
Agua destilada	50 mL	-
Glicerina	50 mL	Grado reactivo

Cuadro 9. Materiales utilizados para la síntesis *in situ* del reactivo de Scott

Material	Marca	Comentario
Beaker de 50 mL	Pyrex	Utilizado para la disolución de cloruro de cobalto y Tiocianato de amonio hexahidratado.
Balón aforado 100 mL	Pyrex	Utilizado para fabricar la solución del reactivo de Scott

Se realiza una solución de tiocianato de cobalto (II) pesando 2.27 g de Cloruro de Cobalto y 3.44 g de Tiocianato de amonio, disolviendo en 50 mL de agua destilada temperada y 50 mL de glicerol. Dicha solución debe ser aforada en matraz volumétrico de 100 mL y guardada a temperaturas no mayores de 30°C para asegurar su conservación. La solución debe ser utilizada en un tiempo no mayor de 3 meses para asegurar sus propiedades.

La solución debe ser utilizada el mismo día que se preparó para evitar error por degradación del reactivo (Mahmood, Z., Muhammad, S., Arshad, N., Qurashi, M. y Usman, M., 2018).

C. Prueba de eficacia de detección del reactivo de Scott con estándar de lidocaína

Cuadro 10. Reactivos utilizados para la detección de estándar de lidocaína

Reactivo	Cantidad	Pureza
Tiocianato de cobalto	0.25 mL	0.14 M
Cloroformo	2 mL	Grado reactivo
Ácido clorhídrico concentrado	0.15 mL	Grado reactivo
Lidocaína clorhidrato	5 mL	2% (comercial)

Cuadro 11. Materiales utilizados para la detección de estándar de lidocaína

Material	Marca	Comentario
Tubo de ensayo	FisherSci	Utilizado para la detección colorimétrica de lidocaína
Gotero 25 mL	ProLabQ	Utilizado para agregar el reactivo de Scott
Pipeta volumétrica 2 mL	Pyrex	Utilizada para agregar cloroformo y ácido

Se agregan 2 mL de cloroformo junto a 3 gotas (~ 0.15 mL) a la muestra de lidocaína comercial en un tubo de ensayo y se agita para homogenizar. Se agregan 5 gotas (~ 0.25 mL) del reactivo de Scott junto a 0.15 mL de ácido clorhídrico y se agita vigorosamente. La reacción se lleva a cabo en la fase clorofórmica obteniendo un tono turquesa para resultados positivos y una fase incolora para resultados negativos.

D. Prueba de eficacia de detección de benzodiazepinas para el reactivo de Scott en fase sólida

Cuadro 12. Reactivos utilizados para la detección benzodiazepinas en fase sólida utilizando el reactivo de Scott

Reactivo	Cantidad	Pureza
Tiocianato de cobalto	0.15 mL	0.14 M
Clordiazepóxido en tableta	1 tableta	25 mg
Alprazolam en tableta	1 tableta	0.5 mg

Cuadro 13. Materiales utilizados para la detección benzodiazepinas en fase sólida utilizando el reactivo de Scott

Material	Marca	Comentario
Placa cerámica de reacción	FisherSci	Utilizado para la reacción de benzodiazepina y agentes cromógenos
Gotero 25 mL	ProLabQ	Utilizado para agregar el reactivo de Scott
Varilla de vidrio	ProLabQ	Utilizado para homogeneizar la reacción

En una placa de cerámica se agregan 3 gotas (~ 0.15 mL) del reactivo de Scott a la muestra pulverizada y se agita con una varilla de vidrio. La reacción se lleva a cabo obteniendo un tono turquesa para resultados positivos y una fase incolora para resultados negativos.

E. Prueba de eficacia de detección de benzodiazepinas para el reactivo de Scott en fase acuosa

Cuadro 14. Reactivos utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott

Reactivo	Cantidad	Pureza
Tiocianato de cobalto	0.15 mL	0.14 M
Cloroformo	2 mL	Grado reactivo
Ácido clorhídrico concentrado	0.15 mL	Grado reactivo
Clordiazepóxido en solución	25 mL	1000 mg/L de agua destilada
Alprazolam en solución	25 mL	20 mg/L de agua destilada

Cuadro 15. Materiales utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott

Material	Marca	Comentario
Tubo de ensayo	FisherSci	Utilizado para la detección colorimétrica de benzodiazepinas
Gotero 25 mL	ProLabQ	Utilizado para agregar el reactivo de Scott
Pipeta volumétrica 2 mL	Pyrex	Utilizada para agregar cloroformo y ácido

Se agregan 2 mL de cloroformo junto a 3 gotas (~ 0.15 mL) a la muestra de benzodiazepina en un tubo de ensayo y se agita para homogenizar. Se agregan 5 gotas (~ 0.25 mL) del reactivo de Scott y se agita vigorosamente. La reacción se lleva a cabo de forma instantánea en la fase clorofórmica obteniendo un tono turquesa para resultados positivos y una fase incolora para resultados negativos.

F. Prueba de eficacia de detección de benzodiazepinas para el reactivo de Scott en fase acuosa con sistema etanol-agua

Cuadro 16. Reactivos utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott

Reactivo	Cantidad	Pureza
Tiocianato de cobalto	0.15 mL	0.14 M
Cloroformo	2 mL	Grado reactivo
Ácido clorhídrico concentrado	0.15 mL	Grado reactivo
Clordiazepóxido en solución (agua-etanol 40%)	25 mL	1000 mg/L solución
Alprazolam en solución (agua-etanol 40%)	25 mL	20 mg/L solución

Cuadro 17. Materiales utilizados para la detección benzodiazepinas en fase acuosa utilizando el reactivo de Scott

Material	Marca	Comentario
Beaker 50 mL	Pyrex	Utilizado para la disolución de la tableta en alcohol y agua.
Gotero 25 mL	ProLabQ	Utilizado para agregar el reactivo de Scott
Pipeta volumétrica 2 mL	Pyrex	Utilizada para agregar cloroformo
Pipeta graduada 0.5 mL	Pyrex	Utilizada para agregar ácido clorhídrico

Se disuelven las tabletas en 15 mL de agua destilada y 10 mL de alcohol comercial. Se agregan 2 mL de cloroformo junto a 3 gotas (~ 0.15 mL) a la muestra de benzodiazepina en un tubo de ensayo y se agita para homogenizar. Se agregan 5 gotas (~ 0.25 mL) del

reactivo de Scott y se agita vigorosamente durante 5 segundos. La reacción se lleva a cabo en la fase clorofórmica obteniendo un tono turquesa para resultados positivos y una fase incolora para resultados negativos.

G. Prueba de eficacia de detección colorimétrica de benzodiazepinas para el reactivo de Scott en placas de cromatografía de capa fina (TLC) y comparación con métodos alternativos.

Cuadro 18. Reactivos utilizados para la prueba de eficacia de detección de benzodiazepinas en cromatografía de capa fina

Reactivo/Equipo	Cantidad	Pureza
Tiocianato de cobalto	0.15 mL	0.14 M
Yodo sublimado	0.25 g	Grado reactivo
Lámpara UV 366 nm	-	-
Solución cloroformo/metanol	10 mL	90% (v/v) de cloroformo
Clordiazepóxido en solución (agua-etanol 40%)	25 mL	1000 mg/L solución
Alprazolam en solución (agua-etanol 40%)	25 mL	20 mg/L solución

Se cortan placas de sílica gel 60 marca Merck en rectángulos de 3x6 cm y se trazan las líneas de inicio y fin para comparar el factor de retención. Con ayuda de capilares se aplicó 1-2 µL de la solución en forma de punto sobre la línea de inicio de la placa de TLC. Se dejó eluir una distancia de 3.5 cm con la mezcla de Cloroformo/metanol (90:10) en una cámara saturada (recipiente cerrado) cambiando el solvente cada dos corridas.

Las placas son retiradas y secadas al aire. Se evaluó bajo luz UV 366 nm antes y después de la aplicación del reactivo de Scott. Posterior, se rocía cada agente de revelado:

- Yodo
- UV 366 nm
- Reactivo de Scott (Tiocianato de cobalto II)

En caso de no tener resultados positivos, la metodología puede ser modificada utilizando cloroformo para la extracción del compuesto activo en la matriz. Sin embargo, este procedimiento implica tomar una muestra más grande y se ajusta el pH a 12 con hidróxido de amonio al 30% (p/v). El uso de una ampolla de decantación es necesario.

Cuadro 19. Colores presentados en el resultado positivo y negativo para los reactivos utilizados en la detección de benzodiazepinas por cromatografía de capa fina (TLC).

Reactivo	Resultado positivo	Resultado negativo
Reactivo de Scott	Azul/turquesa	Magenta
Yodo	Manchas moradas	Amarillo/sin cambio aparente
UV 366 nm	Manchas opacas	Sin cambio aparente

H. Impregnación del reactivo de Scott en Sílica gel

Cuadro 20. Reactivos utilizados para la impregnación del reactivo de Scott en Sílica gel

Reactivo	Cantidad	Pureza
Sílica gel	50 g	Grado industrial
Tiocianato de cobalto	100 mL	0.14 M

Cuadro 21. Materiales utilizados para la impregnación del reactivo de Scott en Sílica gel

Material	Marca	Comentario
Frasco de vidrio 250 mL con tapadera	-	Utilizado para colocar las perlas de sílica gel en la solución de tiocianato de cobalto (II).
Horno mufla	ThermoScientific	Utilizado para regenerar las perlas de sílica gel.
Bandeja de vidrio	Pyrex	Utilizado para colocar las perlas de sílica gel para ser secadas naturalmente.

La sílica gel es secada a 400°C durante 2 horas en un horno para regenerarla y es atemperada en un sitio fresco y seco. Las perlas de sílica gel son introducidas en 100 mL de solución y se deja reposar durante dos días en un frasco de vidrio con tapadera y en un lugar fresco y seco. El sobrenadante es drenado y las perlas se esparcen en un recipiente de vidrio y es secado naturalmente hasta que los sólidos se muevan libremente y no queden rastros de humedad.

I. Prueba de detección colorimétrica de benzodiazepinas en bebidas alcohólicas utilizando sílica gel como soporte de reacción

Cuadro 22. Reactivos utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel

Reactivo	Cantidad	Pureza
Sílica gel impregnada con tiocianato de cobalto	0.25 g	-
Solución de benzodiazepina Clordiazepóxido (25 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Tequila)	10 mL agua/15 mL de alcohol	1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)
Solución de benzodiazepina Clordiazepóxido (25 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Gin)	10 mL agua/15 mL de alcohol	1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)
Solución de benzodiazepina Alprazolam (0.5 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Tequila)	10 mL agua/15 mL de alcohol	20, 40, 60, 80, 100 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)
Solución de benzodiazepina Alprazolam (0.5 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Gin)	10 mL agua/15 mL de alcohol	20, 40, 60, 80, 100 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)

Cuadro 23. Materiales utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel

Material	Marca	Comentario
Tubo de ensayo	FisherSci	Utilizado para la detección colorimétrica de benzodiazepinas
Mortero	ProLabQ	Utilizado para la molienda de las tabletas, uno distinto por benzodiazepina.
Pipeta graduada 0.5 mL	Pyrex	Utilizada para agregar la muestra en el tubo de ensayo
Microondas de 700 W	Frigidaire	Utilizado para la catálisis de reacción

Se tritura la cantidad de tabletas necesaria para preparar la solución detallada en el Cuadro 22 y se homogeniza la suspensión antes de tomar la muestra. Se agregan 0.25 g de sílica gel en un tubo de ensayo y 3 gotas (~ 0.15 mL) de la suspensión. La mezcla es agitada durante 5 segundos y colocada en el microondas durante 45 segundos. Un tono turquesa indica resultados positivos y un tono azul oscuro es un resultado negativo.

VII. RESULTADOS

A. Metodología de detección de benzodiazepinas

Cuadro 24. Materiales utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel

Material	Comentario
Tubo de ensayo	Utilizado para la detección colorimétrica de benzodiazepinas, en este se colocan las perlas de sílica gel y la muestra.
Mortero	Utilizado para la molienda de las tabletas, uno distinto por benzodiazepina para evitar la contaminación cruzada.
Pipeta graduada 0.5 mL o pipeta Pasteur	Utilizada para agregar la muestra en el tubo de ensayo
Microondas de 700 W	Utilizado para la catálisis de reacción

Se agregan aproximadamente 0.25 g de sílica gel impregnada con el Reactivo de Scott en un tubo de ensayo y, con ayuda de una pipeta, 3 gotas (~ 0.15 mL) de la bebida alcohólica a analizar son introducidas al medio.

La mezcla es agitada manualmente durante 5 segundos y es colocada en el microondas durante 45 segundos. El tiempo puede ser menor o mayor según la potencia del microondas, pero se recomienda que, para potencias mayores, comience con un tiempo de 20 segundos.

Un tono turquesa claro en las perlas de sílica gel indica resultados positivos y un tono azul oscuro es un resultado negativo.

Cuadro 25. Resultados de la comprobación de la eficacia de detección de lidocaína y benzodiazepinas utilizando el Reactivo de Scott sintetizado *in situ*.

Reactivo utilizado	Lidocaína comercial	Alprazolam	Clordiazepóxido
Reactivo de Scott <i>in situ</i> (Pos.: Turquesa, Neg.: Magenta)	✓ (Turquesa)	✓ (Turquesa)	✓ (Turquesa)

(✓): Positivo

Las pruebas fueron realizadas según la metodología detallada en el Cuadro 8 y Cuadro 14 para comprobar la eficacia de la detección del reactivo de Scott *in situ* para el estándar de lidocaína y benzodiazepinas Alprazolam y Clordiazepóxido. Para esta prueba, como se puede observar en la Figura 15, se llevó a cabo la prueba en medio sólido y en

Figura 16, la reacción se llevó a cabo dentro del tubo de ensayo utilizando cloroformo y ácido clorhídrico como parte del Reactivo de Scott modificado.

Cuadro 26. Evaluación técnica de la detección de Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.

Reactivo utilizado	Alprazolam	Clordiazepóxido
Reactivo de Scott modificado (Pos.: Turquesa, Neg.: Magenta)	✓ (Turquesa)	✓ (Turquesa)
Tiempo de reacción	Inmediato*	Inmediato*

(✓): Positivo

(✗): Negativo

Las pruebas fueron realizadas según la metodología detallada debajo del Cuadro 14 para evaluar la eficacia de la detección del reactivo de Scott modificado en fase acuosa para benzodiazepinas. Para esta prueba, como se puede observar en la Figura 17, el tono azul se desarrolló dentro del tubo de ensayo utilizando cloroformo y ácido. *El tiempo de reacción no es apreciable debido a ser muy corto.

Cuadro 27. Resultados de la interferencia de la concentración de etanol en una bebida alcohólica para la detección de benzodiazepinas utilizando el Reactivo de Scott.

Concentración de etanol (% v/v)	Alprazolam	Clordiazepóxido
5	✓	✓
10	✗	✗
20	✗	✗
30	✗	✗
40	✗	✗

(✓): Positivo

(✗): Negativo

La tableta fue disuelta en 25 mL a la concentración de etanol detallada. La prueba fue realizada utilizando el Reactivo de Scott en donde se observó que, a concentraciones bajas de etanol, el complejo coloreado pudo ser apreciado en el medio.

Cuadro 28. Resultados cualitativos de la prueba colorimétrica de reactivo de Scott en perlas de sílica gel como soporte de detección

	Alprazolam		Clordiazepóxido	
	Tequila*	Gin**	Tequila*	Gin**
Blanco (agua destilada)	✗	✗	✗	✗
Una tableta	✓	✓	✓	✓
Dos tabletas	✓	✓	✓	✓
Tres tabletas	✓	✓	✓	✓
Cuatro tabletas	✓	✓	✓	✓
Cinco tabletas	✓	✓	✓	✓

Las tabletas fueron disueltas en 25 mL de solución y la prueba se realizó en microondas por 45 segundos obteniendo un tono azul oscuro para prueba negativa (✗) y un tono turquesa para prueba positiva (✓). La metodología utilizada para dicha detección se encuentra detallada en Anexos para la complementación de los resultados.

*Solución de tequila: 11.2% (v/v) etanol-agua

**Solución de Gin: 15.0% (v/v) etanol-agua

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se propone una metodología de detección colorimétrica de compuestos de la familia de las benzodiazepinas en bebidas alcohólicas con el fin de prevenir el abuso sexual facilitado por este tipo de drogas.

Se procedió a sintetizar Reactivo de Scott (Tiocianato de Cobalto (II)) in situ a partir de Cloruro de Cobalto Hexahidratado y Tiocianato de Amonio para medir su eficacia en la detección de benzodiazepinas en bebidas alcohólicas tipo tequila y ginebra.

La verificación de la capacidad de detección del Reactivo de Scott fue llevada a cabo con una muestra de lidocaína según lo recomendado por Mahmood et al., (2018). Si el reactivo es sintetizado exitosamente, deberá presentar una tonalidad azul-turquesa al momento de reaccionar con la lidocaína debido a su similitud en su estructura química con la cocaína. La prueba fue positiva según lo detallado en el Cuadro 25.

El complejo de coordinación formado entre la benzodiazepina y el Reactivo de Scott presenta una tonalidad turquesa para resultados positivos, dada la naturaleza del reactivo de Scott, no todas las benzodiazepinas pueden ser detectadas por lo que la tonalidad magenta se conserva en estos casos.

Las pruebas con el Reactivo de Scott fueron realizadas en una tableta pulverizada de Clordiazepóxido 25 mg y Alprazolam 0.5 mg como se detalla en el Cuadro 26 obteniendo resultados positivos para ambas benzodiazepinas, indicando que el reactivo de Scott es capaz de detectar las dos benzodiazepinas de interés. Sin embargo, presentando la tonalidad turquesa característica en los alrededores de la celda de reacción como se puede observar en la Figura 15.

El comportamiento observado puede deberse a la solubilidad del conjunto compuesto activo (benzodiazepina) y excipientes de la tableta, ya que es un factor importante para la detección en fase sólida; al poseer una baja solubilidad en reactivos polares, el mecanismo de reacción se verá dominado por la difusión, provocando que la reacción se lleve a cabo en la interfase del sistema.

Para medir la eficacia del Reactivo de Scott en la detección de benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam en solución se realizaron pruebas utilizando dicho reactivo en soluciones fabricadas a partir de la recomendación de Salazar (1995); para Clordiazepóxido con concentración de 1000 mg/L y Alprazolam con concentración de 20 mg/L como se detalla en la sección del Cuadro 14, obteniendo resultados positivos para ambas benzodiazepinas, indicando que el reactivo de Scott es capaz de detectar las dos benzodiazepinas de interés en soluciones acuosas de dicha concentración.

Aunque el resultado fue positivo, el principal inconveniente es la formación del complejo coloreado que indica una prueba positiva, Anagnostopoulos y Hadjispyrou (1983)

realizaron un estudio sobre la influencia de la polaridad del solvente en el equilibrio de formación de complejos de cobalto (II) y se confirmó que la constante de equilibrio es más grande para solventes polares en comparación con los no polares (Anagnostopoulos y Hadjispyrou, 1983). Esto implica que la adición de etanol a la mezcla afecta la formación del complejo Tiocianato de Cobalto (II) – Benzodiazepina debido a que esta mezcla es de menor polaridad respecto al agua, por lo que la detección de benzodiazepinas en bebidas alcohólicas requiere de un tratamiento adicional para promover la formación del complejo.

La detección de las benzodiazepinas en un ambiente social puede implicar la combinación de estos compuestos con alcohol, lo que podría tener implicaciones importantes para la seguridad y la salud del consumidor, dado que los efectos sedantes y ansiolíticos de las benzodiazepinas pueden ser potenciados. Asimismo, la adición de un solvente inadecuado podría afectar la precisión y la sensibilidad de la detección y deberá considerarse como una posible fuente de error en los resultados, además de tener en cuenta que no es factible el desarrollo de una prueba colorimétrica a partir de reactivos con alta toxicidad debido a que no se conservaría la inocuidad de la bebida y no se podría consumir en caso de un resultado negativo.

Para asemejar la matriz analizada a la que se puede encontrar en un ambiente social, una solución etanol al 40% fue utilizada para el análisis, pero manteniendo la concentración de benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam detallada anteriormente. La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2012) recomienda una modificación al método del Reactivo de Scott, en donde se agrega una porción de cloroformo a la muestra y ácido clorhídrico concentrado para promover la formación del complejo. La eficacia de dicha modificación al reactivo de Scott fue evaluada utilizando un solvente apolar, sin embargo, el comportamiento de la reacción detallado en el Cuadro 31 indica que el complejo logró ser estabilizado en la combinación de agua-etanol-cloroformo. La concentración de benzodiazepina utilizada para la prueba fue detectable en cada caso, sin embargo, para soluciones más diluidas, el complejo Tiocianato de Cobalto (II) – Benzodiazepina no puede ser apreciado, a pesar de la adición de cloroformo y ácido clorhídrico concentrado.

La adición de ácido en la formación del complejo puede ser una estrategia útil para mejorar la formación y estabilidad de ciertos complejos químicos, incluidos los complejos metálicos de Cobalto (II). Los iones de Cobalto (II) requieren la formación de enlaces coordinativos con los ligandos para formar un complejo y estos se ven favorecidos por la adición de ácido ya que es capaz de protonar ciertos grupos funcionales de las moléculas a detectar (Tamiika, 2002).

La estructura base de los compuestos benzodiazepínicos se constituyen de aminas que pueden ser protonadas, lo que puede aumentar su solubilidad, como en el caso del compuesto Alprazolam. Por otra parte, el compuesto Clordiazepóxido posee un N-óxido, lo cual favorece su protonación en medios ácidos y mejora su solubilidad, permitiendo que

reaccione a una mayor facilidad con el Tiocianato de Cobalto (II) para la formación del complejo.

Los protones adicionales en la solución pueden interactuar con el complejo formado y estabilizarlo. Esto puede ser especialmente útil para evitar la descomposición o la disociación del complejo en condiciones adversas tales como el efecto del solvente y las temperaturas bajas (Tamiika, 2002).

El uso de reactivos alternativos al Tiocianato de Cobalto fue evaluado utilizando la metodología de detección de benzodiazepinas por cromatografía de capa fina (TLC) detallada en la sección del Cuadro 18 para comprobar la eficacia de la detección del reactivo de Scott y reactivos alternativos en placas de cromatografía de capa fina (TLC). Para esta prueba, como se puede observar en la Figura 18, a pesar de que se utilizó la mezcla de solventes cloroformo/metanol (90:10), recomendada por la literatura de Salazar (1995), las benzodiazepinas no fueron capaces de eluir.

En la

Figura 19 y Figura 20 se puede observar que las manchas fluorescentes que se observan antes del revelado fueron retiradas debido a la adición del agente revelador, el cual lavó las marcas de la cromatografía. Por lo tanto, esta metodología no presenta los resultados esperados y no es apta para la detección de benzodiazepinas en ambientes sociales debido a su complejidad de desarrollo.

El uso de yodo sublimado para la detección de benzodiazepinas en placas de TLC (Figura 21) tampoco es un método apto para la detección colorimétrica debido a que no fue consistente con las manchas oscuras reportadas por Salazar (1995) y que debieron apreciarse en las corridas realizadas. Por otro lado, el requerir una fuente de calor adicional para sublimar el yodo no facilita la metodología de detección en ambientes sociales.

El reactivo de Marquis no resultó ser un detector viable debido a la concentración de ácido sulfúrico en su mezcla, lo que tiñe la placa de cromatografía y complica la detección, además de ser necesario utilizar calor (100°C) para el revelado cuando las manchas son poco visibles.

En el uso de placas TLC, la concentración de benzodiazepinas no es un factor crítico debido a que las placas deben secarse antes del revelado; más bien es la diferencia de polaridad de los componentes de la muestra y el solvente utilizado en la fase móvil. La complejidad de la experimentación radica en la dificultad de extracción del compuesto activo (Clordiazepóxido y Alprazolam) de la matriz analizada debido a la poca solubilidad de las benzodiazepinas, ya que poseen cualidades que no favorecen su hidrosolubilidad.

Debido a los resultados mayoritariamente negativos en las pruebas de cromatografía, se optó por llevar a cabo una extracción líquido-líquido con el objetivo de

obtener el analito en una concentración mayor. Esta extracción se llevó a cabo utilizando cloroformo y cloruro de amonio al 30% (v/v), siguiendo el procedimiento recomendado por Salazar (1995) para la extracción de benzodiazepinas. Sin embargo, los resultados de los extractos no arrojaron los colores característicos que marcan un resultado positivo para cada método, como se detalla en el Cuadro 19, lo que condujo a la observación de que, en la matriz analizada, el componente activo no se encontraba solubilizado, sino más bien suspendido, lo que no favorece la difusión en el solvente extractor.

La preparación de las bebidas de prueba se realizó triturando la cantidad de tabletas detallada en el Cuadro 22 y disolviendo en 15 mL de agua destilada y 10 mL de alcohol comercial tipo Tequila y tipo Gin. La concentración del compuesto activo en solución fue en aumento para observar el cambio en el color y la influencia de este en las pruebas posteriores.

En el Cuadro 16 se puede observar que la proporción utilizada en las pruebas de detección en sistema acuoso es de 40% (v/v) de etanol en agua. Dicha proporción no corresponde a la proporción media de una solución de alcohol comercial debido a que los destilados comerciales no poseen una alta concentración de etanol como el utilizado a grado reactivo.

Las soluciones preparadas para las pruebas posteriores fueron hechas a una concentración de 15% (v/v) de etanol para el sistema (agua-gin) y 11.2% (v/v) para el sistema (agua-tequila) que son concentraciones más comunes en bebidas de ambientes sociales. Para este cambio en la concentración de etanol se esperó una mejora en la visibilidad de resultados positivos debido a que la solución resultante posee un carácter de menor polaridad respecto a la solución al 40% (v/v) con la que se realizaron las pruebas en fase etanólica.

La imposibilidad de detección en fase etanol-agua sin la adición de cloroformo y ácido clorhídrico es una dificultad para la práctica de la metodología de detección y presenta un peligro para individuos que no poseen experiencia en manipulación de reactivos, por lo que se modificó la metodología con el fin de dirigir la prevención hacia una audiencia más extensa.

Para agilizar el procedimiento de detección colorimétrica se planteó la detección en un soporte de polipropileno no-tejido impregnado con el agente cromógeno, sin embargo, este método presentó complicaciones en el diseño, debido a que el soporte de polipropileno debe conservarse húmedas para permitir la difusión en el medio, lo que implica el diseño de un empaque apropiado para conservar sus características detectoras.

Se realizó la prueba de detección con las soluciones detalladas anteriormente y un blanco de agua destilada. Sin embargo, el cambio de coloración del medio se dio incluso con el blanco de agua potable debido a la presencia de aminos que pueden formar el

complejo con el tiocianato de cobalto, por lo tanto, esta prueba no es apropiada para la detección colorimétrica de benzodiazepinas.

Por otro lado, se planteó la adición del Reactivo de Scott a un soporte adsorbente tomando como referencia la propuesta de León (2019) de agregar una sal de cobalto en sílica gel como indicador de humedad. Para evaluar esto, se utilizaron tres agentes adsorbentes distintos.

Se utilizó Tierra de Diatomeas como agente adsorbente, sin embargo, este no fue eficaz en la adición del agente cromogénico debido a que no se aprecia el magenta característico del Reactivo de Scott y la diferencia en masa no demuestra una adsorción significativa.

El segundo ensayo consistió en la adición del Reactivo de Scott a una muestra de carbonato de calcio, sin embargo, la presencia de ácido acético en el Reactivo de Scott promovió la formación de espuma en el medio, lo cual no permite una buena recuperación del agente adsorbente para las pruebas posteriores, por lo que se decidió no utilizar dicho agente adsorbente como el soporte de reacción.

La adición del reactivo de Scott a las perlas de sílica gel permiten un medio de detección seguro e intuitivo para benzodiazepinas, debido a que no es necesario añadir otro tipo de solvente o ácido fuerte para su funcionamiento.

El principal inconveniente de la detección con sílica gel es el fenómeno de transporte que gobierna el sistema, debido a que el compuesto activo debe difundirse a través de la solución hacia el reactivo de Scott por los poros de la sílica gel. La velocidad de difusión es proporcional a la fuerza motriz del sistema por lo que, a mayor concentración de benzodiazepina en el medio, más rápida será la detección. Sin embargo, en un ambiente social se requiere una prueba rápida, por lo que el tiempo de detección debe cumplir con un estándar y ser consistente para que sea funcional.

Para resolver este inconveniente se planteó el uso de una fuente de calor que permita reducir la cantidad de solvente presente en el medio de detección, sin embargo, una fuente de calor con llama es complicada de regular, por lo tanto, la ebullición es violenta y las perlas de sílica gel se tornan de color azul característico del Tiocianato de cobalto cuando está seco. La temperatura que puede alcanzar el sistema es mayor a 200°C y la exposición a estas temperaturas es capaz de descomponer las moléculas de benzodiazepina imposibilitando la detección.

El uso de microondas para catalizar la detección se fundamenta en el hecho de que este es capaz de calentar las moléculas de agua a temperaturas de entre (100-150) °C, lo cual no provoca la descomposición de las benzodiazepinas analizadas, pero es capaz de eliminar la mezcla de etanol-agua y concentrar el compuesto activo a un nivel detectable.

El principal hallazgo del experimento catalizado en microondas es la tonalidad de la reacción entre el compuesto activo y el reactivo de Scott, como se puede observar en la Figura 22 y Figura 23 para resultados positivos se muestra una tonalidad turquesa característica del complejo de coordinación formado entre la benzodiazepina y el reactivo de Scott. Se utilizó un blanco compuesto por las perlas de sílica gel con reactivo de Scott y agua destilada, al secarse, las perlas se tornan de un azul oscuro característico de los compuestos deshidratados de cobalto.

La coloración rosa de la sílica gel permite apreciar este cambio de color al momento de la detección, sin embargo, el procedimiento de fabricación implica un secado natural de la sílica gel que requiere al menos 12 horas para una muestra de 250 gramos. Se ha explorado la posibilidad de acelerar este proceso utilizando fuentes de calor, pero se han encontrado desafíos significativos en este enfoque.

Utilizando una mufla a una temperatura de 300°C provocó la decoloración de la sílica gel debido a la descomposición del tiocianato de cobalto al ser un compuesto orgánico. Se replicó esta prueba a una temperatura de 150°C sin los resultados esperados debido a que el calor ocasionó que las perlas de sílica gel tomaran una coloración azul oscuro, lo cual dificulta la detección de benzodiazepinas debido a que, al hacer el análisis, las perlas deben hidratarse y tornarse rosadas para después detectar el compuesto activo y tornarse turquesa.

Los métodos actuales para la detección de benzodiazepinas suponen una complejidad en la detección debido al costo y tiempo de detección para métodos sofisticados como Cromatografía Líquida de Alta Definición (HPLC), además de utilizar estándares químicos para cada compuesto activo que se necesite cuantificar. Sin embargo, estos métodos son mucho más certeros para la caracterización de compuestos orgánicos.

La metodología de detección colorimétrica posee ventajas sobre los métodos de detección actuales en donde se puede destacar el tiempo de detección, debido a que se puede realizar en un ambiente social utilizando materiales simples como pipeta Pasteur y tubo de ensayo, además de lograr la fácil interpretación de los resultados por parte del usuario. Por otro lado, la metodología requiere 45 segundos de microondas, a diferencia del análisis por HPLC en donde la corrida promedio dura 10 minutos y escala según la complejidad de la muestra.

El costo de un análisis por la técnica HPLC es proporcional a la complejidad de la muestra y la naturaleza del analito, por el contrario, el costo de un análisis usando el reactivo impregnado en la sílice gel puede ser hasta 200 veces menos costoso, en promedio, por análisis individual. Por otra parte, la fabricación del reactivo in situ supone costo 8 veces menor respecto a comprar un frasco de reactivo de Scott de 10 g, además de poder lograr una mayor concentración del reactivo de Scott siendo 0.14M para la fabricación in situ y 0.06M para la solución comercial.

La facilidad de preparación de muestra es más sencilla en el caso del método colorimétrico debido a que solamente es necesario tomar 0.15 mL de la solución, a diferencia del análisis HPLC que implica la purificación de la muestra con solventes apropiados, aunque la cantidad de muestra requerida es de aproximadamente 15 μ L.

Se debe tomar en cuenta que la metodología planteada puede presentar falsos positivos debido que el cobalto puede formar complejos con ácidos orgánicos, aminas, alquinos y nitrilos, por lo que, en matrices más complejas como vinos, puede presentar dificultades en la detección.

Otro aspecto por destacar es la dificultad de detección en matrices con coloración fuerte, como bebidas con sodas de tipo cola, debido a que la fiabilidad del método radica en el color desarrollado por el complejo benzodiazepina-Scott.

El uso de esta metodología se propone para uso preventivo y no como concluyente debido a la baja especificidad del tiocianato de cobalto, por lo que, entre los principales desafíos para el análisis está en aumentar la especificidad de detección.

Adicionalmente, se busca que el tiempo de reacción pueda reducirse hasta ser un método de detección inmediato utilizando otros agentes adsorbentes o formas de concentrar el analito para lograr su detección.

La investigación interdisciplinaria de una metodología para la detección de drogas que faciliten el abuso sexual es esencial para continuar avanzando en este campo y para garantizar la confiabilidad de los métodos.

IX. CONCLUSIONES

La reacción entre el reactivo de Scott y las benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam desarrolla una coloración turquesa característica que en presencia de estas que puede ser utilizado para su detección teniendo como límite de detección 20 mg/L para Alprazolam y 1000 mg/L para Clordiazepóxido.

La sílica gel demostró ser el agente adsorbente que, en comparación con carbonato de calcio y tierra de diatomeas, demostró una mejor integración del agente de detección colorimétrica para la detección de benzodiazepinas Clordiazepóxido y Alprazolam debido sus propiedades granulométricas.

El método de secado natural demostró ser el más adecuado para mantener la integridad del reactivo de Scott adsorbido por la sílica gel, en comparación con los métodos de secado en horno y secado por convección forzada, pero a su vez demostró ser el más lento con 12 horas de secado.

La detección en fase sólida utilizando sílica gel logró obtener un menor límite de detección de Clordiazepóxido y Alprazolam en una bebida alcohólica respecto a la detección en fase líquida.

X. RECOMENDACIONES

El análisis del límite de detección es fundamental para el escalamiento comercial de esta metodología, por lo que es recomendable realizar las pruebas y el impacto en el tiempo de microondas para eliminar el solvente.

La detección cromogénica solamente aplica en matrices que permitan apreciar el cambio de color, sin embargo, un análisis en matrices con distintas tonalidades puede ser valioso para el estudio.

La formación de un kit comercializable y la viabilidad económica del proyecto son factores importantes para la continuación del estudio y la prevención del abuso sexual facilitado por drogas.

La creación de sensores específicos para detectar benzodiazepinas en bebidas alcohólicas podría simplificar y acelerar el proceso de detección, lo que sería especialmente valioso en entornos de inspección rápida.

XI. BIBLIOGRAFÍA

- Álamo, C. y López, F. (2007). *Historia de la psicofarmacología*. Tomo 2. Editorial Médica Panamericana. Madrid, España.
- Anagnostopoulos, A. y Hadjispyrou, S. (1983). *The influence of solvent polarity on the tetrahedral-octahedral equilibrium of Co(II) complexes with 3,5-dimethylpyrazole*. Universidad de Thessaloniki. Thessaloniki, Grecia.
- Bello, A. (1991). *Vademécum Farmacológico-terapéutico*. Editorial Andrés Bello. Santiago de Chile, Chile.
- Boen, T. (2008). *Bilsykemedisin i falske Rohypnol-tabletter*. Oslo, Noruega. Consultado de: <https://web.archive.org/web/20080627021428/http://www.aftenposten.no/nyheter/iriks/article2507100.ece>
- Brailsford, A., Cowan, D. y Kicman, A. (2012). *Pharmacokinetic Properties of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in Whole Blood, Serum, and Urine*. Department of Forensic Sciences and Drug Monitoring, Drug Control Centre. United Kingdom.
- Campo, A. et al. (1998). *Utilización del hidrato de cloral en pediatría. Usos clínicos, preparaciones galénicas y experiencia en un hospital*. Hospital Universitario 12 de octubre. Andalucía, Madrid. Consultado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-utilizacion-del-hidrato-de-cloral-13005185>
- Chaytor, A. (2007). *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Chlordiazepoxide*. Madrid, España. Editorial Elsevier.
- Deloisa, K., Martínez, L. y Rito, M. (2012). *Técnicas cromatográficas y su aplicación a estudios de cambios conformacionales, estabilidad y replegamiento de proteínas*. Rev. Mex. Ing. Química. Vol. 11(3). Iztapalapa, México.
- Empresa Laboratorio Farmacéutico Líquidos Orales de Bayamo (MEDILIP). (2009). *Medicamentos nuevos del Grupo Empresarial Químico Farmacéutico QUIMEFA*. Revista Cubana Farm. Vol. 43(4). Ciudad de La Habana, Cuba.
- Figueroa, F. (2016). *Marcada de por vida, pero con esperanza de ayudar a otros. Abuso sexual*. Consultado de: <https://www.unicef.org/guatemala/historias/marcada-de-por-vida-pero-con-esperanza-de-ayudar-otros#:~:text=En%20Guatemala%20cada%20día%20se,social%20aún%20son%20muy%20débiles>.
- Fischer, J. y Ganellin, C. (2006). *Analogue-based Drug Discovery*. Editorial Wiley, J. & Sons. USA.

- Flores, P. (17 de diciembre, 2019). *Un testimonio de violación en Antigua Guatemala*. Guatemala, Guatemala. Consultado de: <https://nomada.gt/nosotras/somos-todas/un-testimonio-de-violacion-en-antigua-guatemala/>
- Geismann, T. (1973). *Principios de química orgánica*. Editorial Reverté. Madrid, España.
- González, A. (31 de enero, 2022). *Se estiman 22 violaciones diarias; la justicia solo llega al 28%*. Guatemala, Guatemala. Consultado de: <https://lahora.gt/nacionales/analucia/2022/01/31/se-estiman-22-violaciones-diarias-la-justicia-solo-llega-al-28/>
- Hashimoto, K., Ide, S. e Ikeda K. *Ketamine: From Abused Drug to Rapid-Acting Antidepressant*. Editorial Springer Nature. Tokyo, Japón.
- Hirota *et al.* (2001). *Cytochrome p450 - catalysed drug metabolism with focus on a black tanzanian population*. Stockholm, Sweden. Editorial Repro Print AB.
- Hurlé, M., Monti, J., Flóres, J. *Fármacos ansiolíticos y sedantes. Farmacología de los trastornos del sueño. Farmacología Humana*. Editorial Elsevier. Madrid, España.
- Instituto de Salud Pública de Chile.(2021). *Folleto de información al profesional Clordiazepóxido clorhidrato/bromuro de clidinio 5/2.5 cápsulas*. Santiago, Chile. Consultado de: https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/12/F_26470.pdf
- Salazar, G. (1995). *Método general de Análisis por Cromatografía en Capa Fina de Alta Resolución para la Identificación de Benzodiazepinas y Anoréxicos en Formas Farmacéuticas sólidas*.
- Mahmood, Z., Muhammad, S., Arshad, N., Qurashi, M. y Usman, M. (2018). *A New Colorimetric Identification of Benzodiazepines: Using Cobalt Thiocyanate as Reagent*. Punjab Forensic Science and Narcotics Unit. Journal of Applied Pharmacy. Vol 10(3).
- Leon, S., Yenson, J., Contreras, V. y Bruno, T. (2019). *Obtención de silica gel con cloruro de cobalto como autoindicador de humedad*. Facultad de Ingeniería Química. Universidad Nacional del Centro de Perú.
- Monterroso, T. (2003). *Manual técnico científico, utilizado para la realización de pruebas químicas de campo para la detección de opiáceos. (Heroína, Morfina y Codeína)*. Facultad de CC. QQ. y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.
- National Human Genome Research Institute (18/09/20239). *Electroforesis*. Consultado de: <https://www.genome.gov/es//Electroforesis#:~:text=La%20electroforesis%20es%20una%20t%C3%A9cnica,gel%20o%20de%20otra%20matriz.>

- National Library of Medicine. (s.f). *Ketamine*. Consultado de:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ketamine>
- National Library of Medicine. (s.f). *Scopolamine*. Consultado de:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/scopolamine#section=2D-Structure>
- National Library of Medicine. (s.f). *GHB*. Consultado de:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/GHB>
- National Library of Medicine. (s.f). *Chloral Hydrate*. Consultado de:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chloralhydrate>
- National Sexual Violence Resource Center. (2018). *Estadísticas en Estados Unidos*. Consultado de: <https://www.nsvrc.org/es/node/4737>
- Negrusz, A., Juhascik, M. y Gaensslen, R. (2005). *Estimate of the incidence of drug-facilitated sexual assault in the U.S*. Department of Biopharmaceutical Sciences. Forensic Sciences. Illinois, Chicago.
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. (2012). *Métodos recomendados para la identificación y el análisis de cocaína en materiales incautados. Manual para el uso de laboratorios nacionales de análisis de estupefacientes*. Naciones Unidas.
- Hurst, T. (2002). *An Analysis of the chemistry of the Scott (Ruybal) test for cocaine*. Universidad de Michigan, Estados Unidos.
- Sinche, J, (2019). *Obtención de sílica gel con cloruro de cobalto como autoindicador de humedad*. Universidad Nacional del Centro del Perú.
- Salazar, M., Peralta, C. y Pastor, J. (2011). *Manual de psicofarmacología / Psychopharmacology Manual*. Editorial Médica Panamericana.
- Sociedad Suiza de Radiotelevisión. (2022). *Guatemala contabiliza más de 23.000 delitos contra mujeres y niños en 2022*. Consultado de:
https://www.swissinfo.ch/spa/guatemala-justicia_guatemala-contabiliza-más-de-23.000-delitos-contra-mujeres-y-niños-en-2022/47500636
- Vantour, A., Aroche, A., Bestard, J. y Ocaña, N. (2010). *Uso y abuso de las benzodiazepinas*. Santiago de Cuba, Cuba. MEDISAN. Vol. 14(4). Consultado de:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192010000400017
- Xu, W., Zhai, D. y Chang, Y. (2016). *Detection of GHB by Optical Methods*. Department of Chemistry. Editorial Elsevier.

XII. ANEXOS

A. Datos originales

Cuadro 29. Prueba de detección de Reactivo de Scott (y reactivos alternativos) en muestra de tableta pulverizada

Reactivo utilizado	Alprazolam	Clonazepam	Clordiazepóxido
Reactivo de Scott <i>in situ</i> (Pos.: Azul, Neg.: Magenta)	✓	✗	✓
Reactivo de Marquis (Pos.: Naranja/Violeta, Neg.: Incoloro/amarillo)	✗	✗	✗
Ácido nítrico conc. (Pos.: Verde olivo, Neg.: Incoloro)	✗	✗	✗
Reactivo de Froehde (Pos.: Café/Violeta, Neg.: Incoloro)	✓	✗	✗

(✓): Positivo

(✗): Negativo

La prueba en fase sólida fue realizada con cuatro distintos reactivos utilizados en pruebas prácticas para la detección de psicotrópicos según Monterroso (2003), detallado en el Cuadro 5, agregando 3 gotas (~ 0.15 mL) de cada reactivo. Estas pruebas fueron realizadas para determinar la eficacia de detección en muestras sólidas de benzodiazepinas para encontrar el más consistente. Para esta prueba, como se puede observar en la Figura 15, la tableta de Clordiazepóxido posee un colorante naranja, por lo que puede dificultar la detección por el reactivo de Marquis.

Figura 15. Prueba de detección Reactivo de Scott (y reactivos alternativos) en muestra de tableta pulverizada.



El orden de los reactivos se detalla en el Cuadro 29, clonazepam no logró ser detectado por ninguno de los reactivos.

Cuadro 30. Prueba de detección de Reactivo de Scott en muestra de tableta en solución.

Reactivo utilizado	Alprazolam	Clonazepam	Clordiazepóxido
Reactivo de Scott (Pos.: Turquesa, Neg.: Magenta)	✓	✗	✓

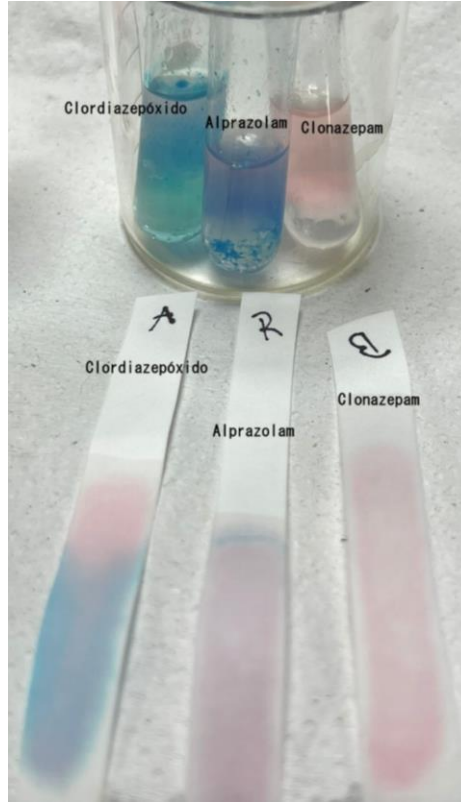
(✓): Positivo

(✗): Negativo

Las pruebas fueron realizadas según la metodología detallada en el Cuadro 14 para comprobar la eficacia de la detección del reactivo de Scott en fase acuosa para benzodiazepinas. Para esta prueba, como se puede observar en la

Figura 16, el tono se realizó dentro del tubo de ensayo utilizando cloroformo y ácido, además de realizar la detección de la solución en trozos de papel filtro, utilizando solamente el reactivo de Scott y la solución de benzodiazepinas.

Figura 16. Prueba de detección Reactivo de Scott en muestra de tableta en solución.



Cuadro 31. Prueba de detección de Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.

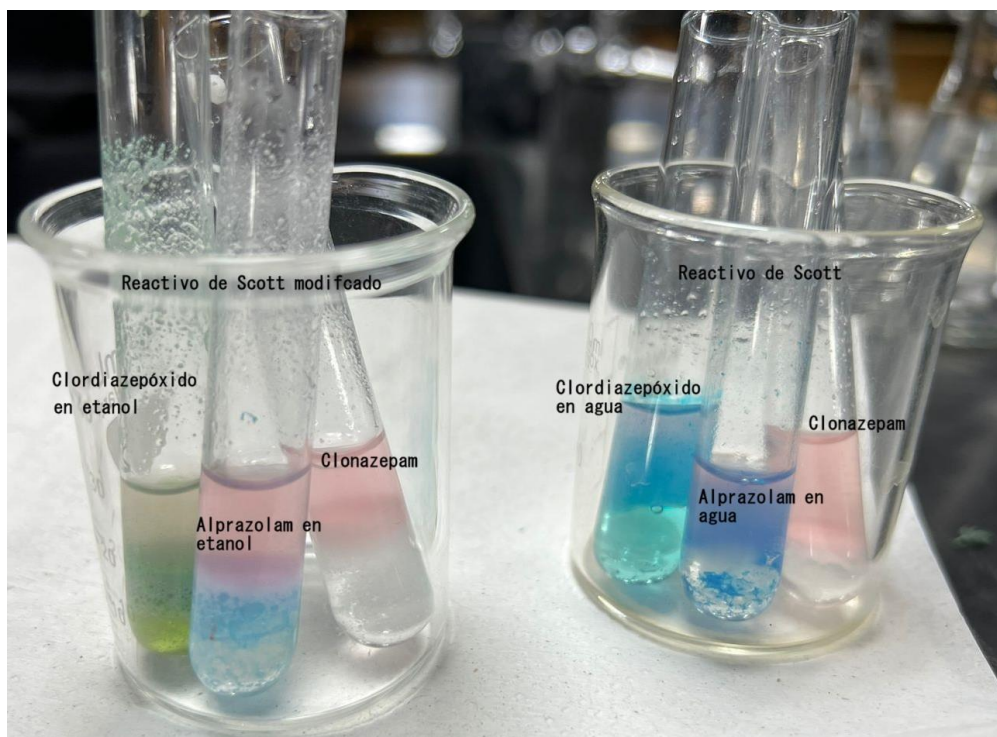
Reactivo utilizado	Alprazolam	Clonazepam	Clordiazepóxido
Reactivo de Scott modificado (Pos.: Turquesa, Neg.: Magenta)	✓	✗	✓

(✓): Positivo

(✗): Negativo

Las pruebas fueron realizadas según la metodología detallada en el Cuadro 14 para comprobar la eficacia de la detección del reactivo de Scott modificado en fase acuosa para benzodiazepinas. Para esta prueba, como se puede observar en la Figura 17, el tono azul se desarrolló dentro del tubo de ensayo utilizando cloroformo y ácido.

Figura 17. Prueba de detección Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.



Cuadro 32. Prueba de detección de benzodiazepinas en placas de Cromatografía de Capa Fina utilizando distintos reactivos de revelado.

Reactivo utilizado	Alprazolam	Clordiazepóxido
Reactivo de Scott (Pos.: Azul, Neg.: Magenta)	✗	✗
Yodo sublimado (Pos.: Manchas oscuras, Neg.: Sin cambio aparente)	✓	✗
UV 366 nm (antes de revelado) (Pos.: Manchas opacas, Neg.: Sin cambio aparente)	✗	✗
UV 366 nm (después de revelado) (Pos.: Manchas opacas, Neg.: Sin cambio aparente)	✗	✗

(✓): Positivo

(✗): Negativo

Las pruebas fueron realizadas según la metodología detallada en el Cuadro 18 para comprobar la eficacia de la detección del reactivo de Scott y reactivos alternativos en placas de cromatografía de capa fina (TLC). Para esta prueba, como se puede observar en la Figura 18, a pesar de que se utilizó la mezcla de solventes recomendada por la literatura, la muestra no fue capaz de eluir. En la Figura 18 y

Figura 19 se puede observar que las manchas fluorescentes que se observan antes del revelado fueron retiradas debido a la adición del agente revelador, el cual lavó las marcas de la cromatografía.

Figura 18. Placas de cromatografía TLC bajo luz UV 366 nm antes del revelado

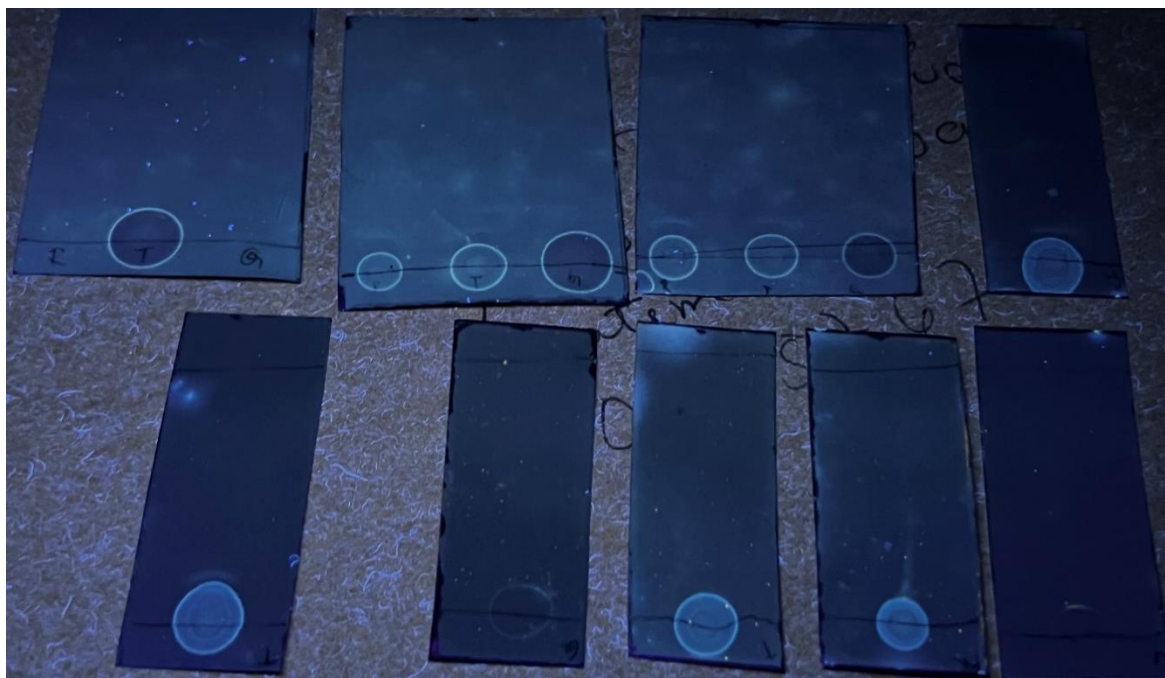


Figura 19. Prueba de reactivo de Scott en placa de cromatografía TLC bajo luz UV 366 nm después de revelado.

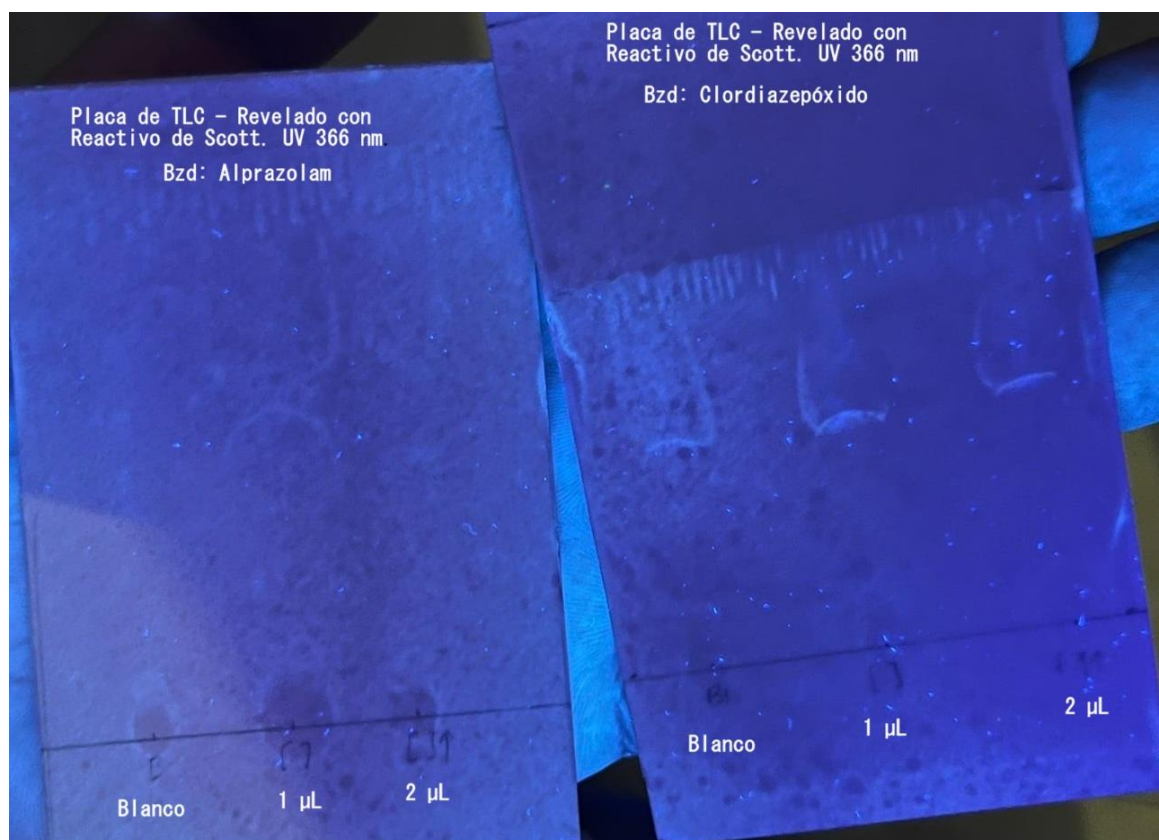


Figura 20. Prueba de reactivo de Scott en placa de cromatografía TLC bajo luz natural después de revelado.

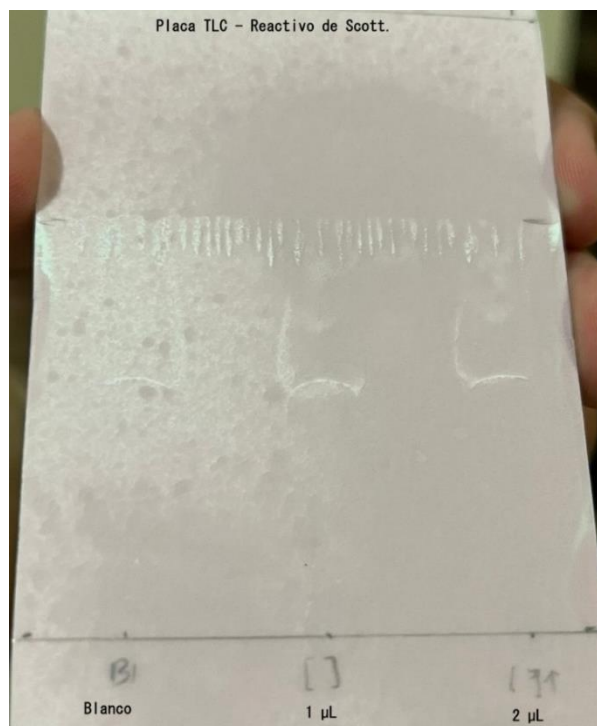


Figura 21. Prueba de yodo sublimado en placa de cromatografía TLC para detección de benzodiazepinas



Cuadro 33. Prueba de detección de Reactivo de Scott modificado en muestra de tableta en solución.

Reactivo de revelado utilizado	Alprazolam	Clordiazepóxido
Reactivo de Scott (Pos.: Azul, Neg.: Magenta)	×	×
Yodo sublimado (Pos.: Manchas oscuras, Neg.: Sin cambio aparente)	✓	×
UV 366 nm (antes de revelado) (Pos.: Manchas opacas, Neg.: Sin cambio aparente)	×	×
UV 366 nm (después de revelado) (Pos.: Manchas opacas, Neg.: Sin cambio aparente)	×	×

(✓): Positivo

(×): Negativo

El reactivo de revelado fue colocado en la placa TLC utilizando un asperjador para placas cromatográficas utilizando nitrógeno como gas acarreador. La lámpara UV es de marca UVP modelo UVL-56 que provee una longitud de onda de 366 nm.

Cuadro 34. Resultados cualitativos de la prueba colorimétrica de reactivo de Scott en perlas de sílica gel

	Alprazolam		Clordiazepóxido	
	Tequila*	Gin**	Tequila*	Gin**
Blanco (agua destilada)	×	×	×	×
Una tableta	✓	✓	✓	✓
Dos tabletas	✓	✓	✓	✓
Tres tabletas	✓	✓	✓	✓
Cuatro tabletas	✓	✓	✓	✓
Cinco tabletas	✓	✓	✓	✓

(✓): Positivo

(×): Negativo

Las tabletas fueron disueltas en 25 mL de solución y la prueba se realizó calentando en microondas por 45 segundos obteniendo un tono azul oscuro para prueba negativa (×) y un tono turquesa para prueba positiva (✓). Las soluciones de tequila y Gin poseen concentraciones de 11.2% (v/v) etanol-agua y 15.0% (v/v) etanol-agua, respectivamente.

Figura 22. Prueba colorimétrica positiva de la detección de una tableta de Alprazolam en solución de Gin y Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel

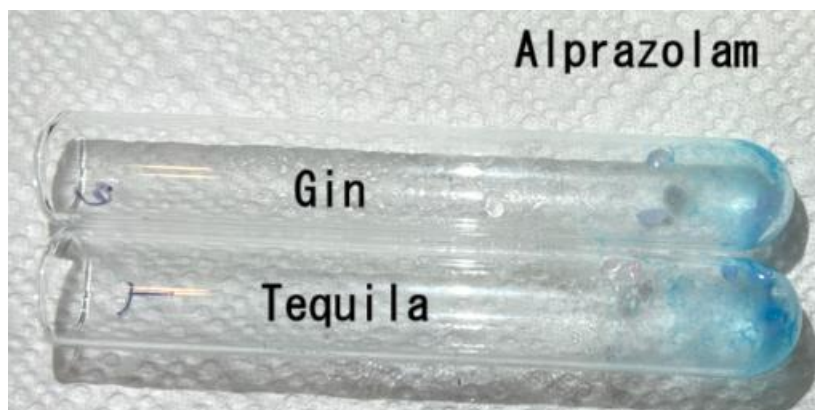


Figura 23. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Alprazolam en solución de Gin utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel

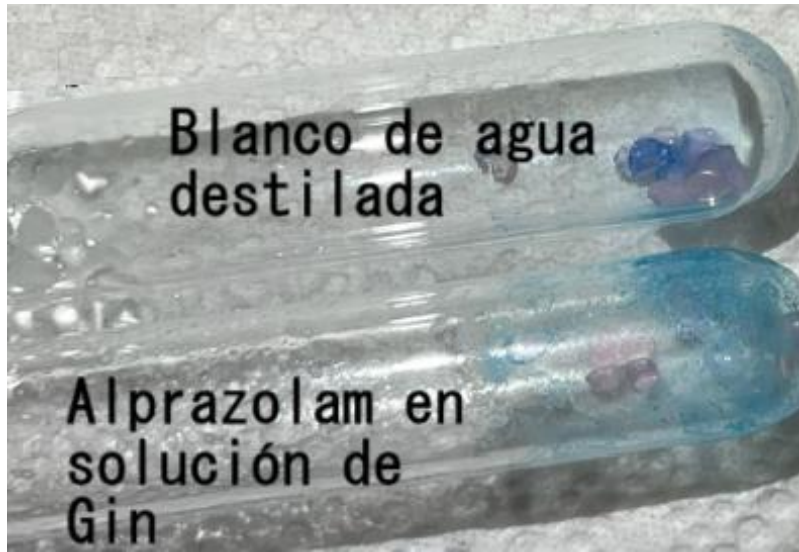


Figura 24. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Alprazolam en solución de Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel



Figura 25. Prueba colorimétrica positiva de la detección de una tableta de Clordiazepóxido en solución de Gin y Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel

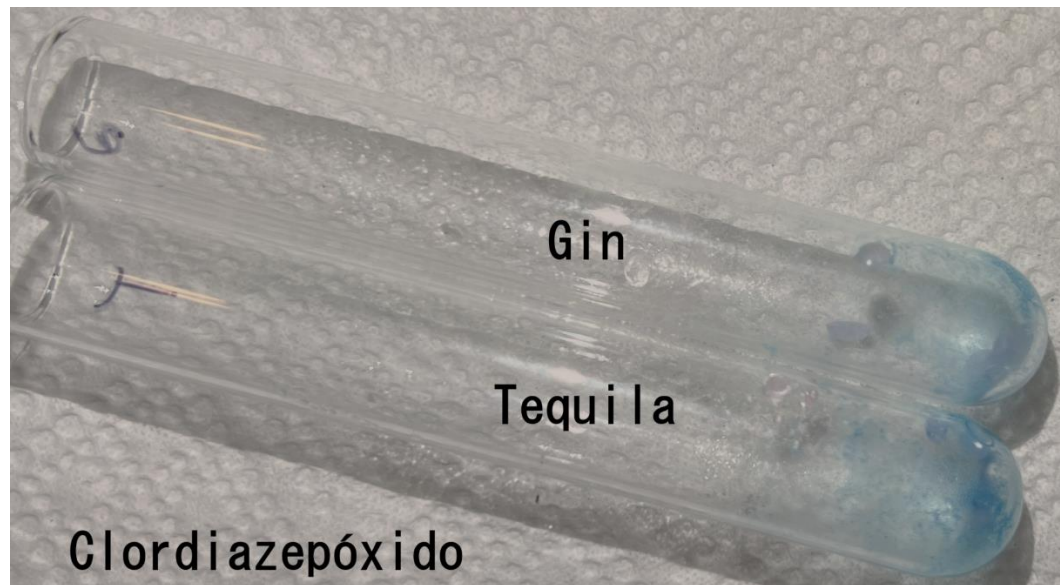
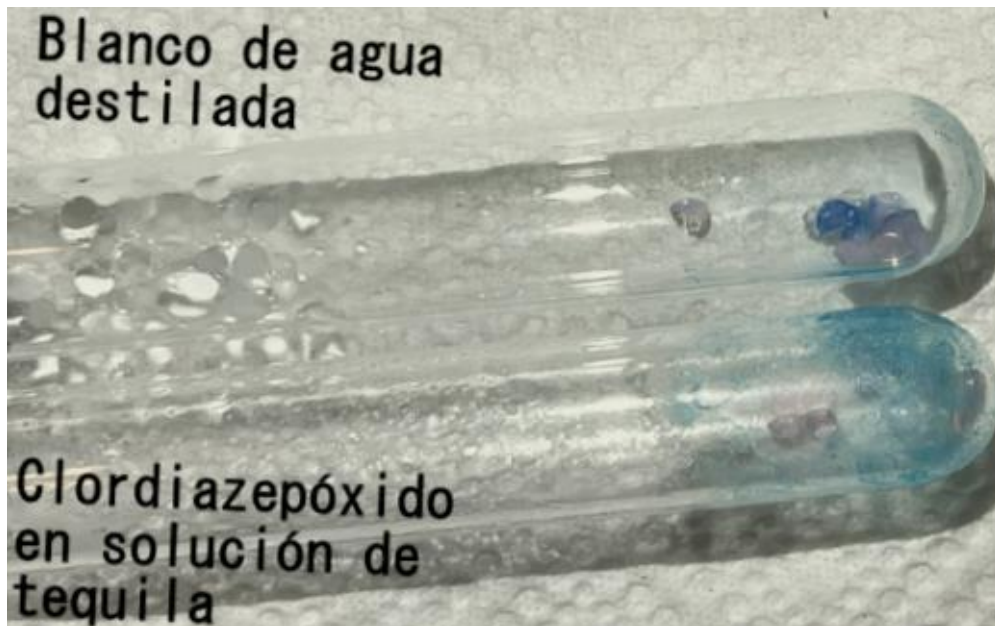


Figura 26. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Clordiazepóxido en solución de Gin utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel



Figura 27. Comparación de coloración entre prueba positiva de la detección de una tableta de Clordiazepóxido en solución de Tequila utilizando el reactivo de Scott en perlas de sílica gel



B. Cálculos

Cálculo 1: Solución de tiocianato de cobalto 0.14 M

Reactivo limitante, perspectiva de Tiocianato de Amonio:

$$[Co(SCN)_2] = (2.2 \text{ g } NH_4SCN) \left(\frac{1 \text{ mol } NH_4SCN}{76.122 \text{ g } NH_4SCN} \right) \left(\frac{1 \text{ mol } SCN^-}{1 \text{ mol } NH_4SCN} \right) \left(\frac{1 \text{ mol } Co(SCN)_2}{2 \text{ mol } SCN^-} \right) \\ = 0.01491 \text{ mol } Co(SCN)_2$$

Reactivo limitante, perspectiva de Cloruro de Cobalto Hexahidratado:

$$[Co(SCN)_2] = (3.4 \text{ g } CoCl_2 \cdot 6H_2O) \left(\frac{1 \text{ mol } CoCl_2 \cdot 6H_2O}{237.90 \text{ g } CoCl_2 \cdot 6H_2O} \right) \left(\frac{1 \text{ mol } Co^{2+}}{1 \text{ mol } CoCl_2 \cdot 6H_2O} \right) \left(\frac{1 \text{ mol } Co(SCN)_2}{2 \text{ mol } Co^{2+}} \right) \\ = 0.01446 \text{ mol } Co(SCN)_2$$

Dado que $0.01491 \text{ mol } Co(SCN)_2 > 0.01446 \text{ mol } Co(SCN)_2$ ∴ el reactivo limitante es el Cloruro de cobalto hexahidratado.

$$[Co(SCN)_2] = \frac{0.01446 \text{ mol } Co(SCN)_2}{50 \text{ mL Glicerina} + 50 \text{ mL agua destilada}} = 0.14 \text{ M}$$

Cálculo 2: Concentración masa/volumen de soluciones de benzodiazepinas fabricadas para pruebas colorimétricas

$$[Alprazolam] = (1 \text{ tableta Alprazolam}) \left(\frac{0.5 \text{ mg Alprazolam}}{1 \text{ tableta Alprazolam}} \right) \\ = \frac{0.5 \text{ mg Alprazolam}}{(25 \text{ mL}) \left(\frac{1L}{1000 \text{ mL}} \right)} = 20 \text{ mg Alprazolam/L}$$

Este cálculo fue repetido para determinar la concentración de la solución de benzodiazepina Alprazolam al disolver 2, 3, 4 y 5 tabletas en 25 mL.

$$[Clordiazepóxido] \\ = (1 \text{ tableta Clordiazepóxido}) \left(\frac{25 \text{ mg Clordiazepóxido}}{1 \text{ tableta Clordiazepóxido}} \right) \\ = \frac{25 \text{ mg Clordiazepóxido}}{(25 \text{ mL}) \left(\frac{1L}{1000 \text{ mL}} \right)} = 1000 \text{ mg Clordiazepóxido/L}$$

Este cálculo fue repetido para determinar la concentración de la solución de benzodiazepina Clordiazepóxido al disolver 2, 3, 4 y 5 tabletas en 25 mL.

Cálculo 3: Concentración en porcentaje volumen/volumen de etanol de las soluciones de benzodiazepinas fabricadas para pruebas colorimétricas.

$$\begin{aligned} [Etanol] &= (10.0 \text{ mL Tequila}) \left(\frac{28 \text{ mL Etanol}}{100 \text{ mL Tequila}} \right) \\ &= \frac{2.8 \text{ mL etanol}}{15 \text{ mL agua} + 10 \text{ mL Tequila}} = 11.2\% \text{ Etanol} \end{aligned}$$

Este cálculo fue realizado tomando en cuenta el porcentaje de alcohol del Tequila utilizado para la solución, el cual fue de 28% (v/v).

$$\begin{aligned} [Etanol] &= (10.0 \text{ mL Gin}) \left(\frac{37.5 \text{ mL Etanol}}{100 \text{ mL Gin}} \right) = \frac{2.8 \text{ mL etanol}}{15 \text{ mL agua} + 10 \text{ mL Gin}} \\ &= 15.0\% \text{ Etanol} \end{aligned}$$

Este cálculo fue realizado tomando en cuenta el porcentaje de alcohol del Gin utilizado para la solución, el cual fue de 37.5% (v/v).

C. Datos calculados

Cuadro 35. Concentración de la solución de tiocianato de cobalto a partir de Tiocianato de Amonio y Cloruro de Cobalto Hexahidratado.

Reactivo	Concentración (M)
Reactivo de Scott <i>in situ</i>	0.14

Cuadro 36. Concentración de la solución de benzodiazepina en la muestra de alcohol analizada.

	Alprazolam (mg/L)	Clordiazepóxido (mg/L)
Una tableta	20	1,000
Dos tabletas	40	2,000
Tres tabletas	60	3,000
Cuatro tabletas	80	4,000
Cinco tabletas	100	5,000

Cuadro 37. Concentración de etanol en la muestra de alcohol analizada de Gin y Tequila.

Tipo de bebida alcohólica	Etanol (v/v)
Tequila	11.2%
Gin	15.0%

XIII. APÉNDICE

A. Metodología de detección de benzodiazepinas Alprazolam y Clordiazepóxido con el Reactivo de Scott utilizando perlas de sílica gel como soporte de reacción

Cuadro 38. Reactivos utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel

Reactivo	Cantidad	Pureza
Sílica gel impregnada con tiocianato de cobalto (Reactivo de Scott)	0.25 g	-
Solución de benzodiazepina Clordiazepóxido (25 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Tequila)	10 mL agua/15 mL de alcohol	1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)
Solución de benzodiazepina Clordiazepóxido (25 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Gin)	10 mL agua/15 mL de alcohol	1000, 2000, 3000, 4000, 5000 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)
Solución de benzodiazepina Alprazolam (0.5 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Tequila)	10 mL agua/15 mL de alcohol	20, 40, 60, 80, 100 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)
Solución de benzodiazepina Alprazolam (0.5 mg/tableta) en alcohol-agua (Bebida: Gin)	10 mL agua/15 mL de alcohol	20, 40, 60, 80, 100 mg/L (1, 2, 3, 4 y 5 tabletas)

Cuadro 39. Materiales utilizados para la detección colorimétrica de benzodiazepinas en soporte de sílica gel

Material	Comentario
Tubo de ensayo	Utilizado para la detección colorimétrica de benzodiazepinas, en este se colocan las perlas de sílica gel y la muestra.
Mortero	Utilizado para la molienda de las tabletas, uno distinto por benzodiazepina para evitar la contaminación cruzada.
Pipeta graduada 0.5 mL o pipeta Pasteur	Utilizada para agregar la muestra en el tubo de ensayo
Microondas de 700 W	Utilizado para la catálisis de reacción

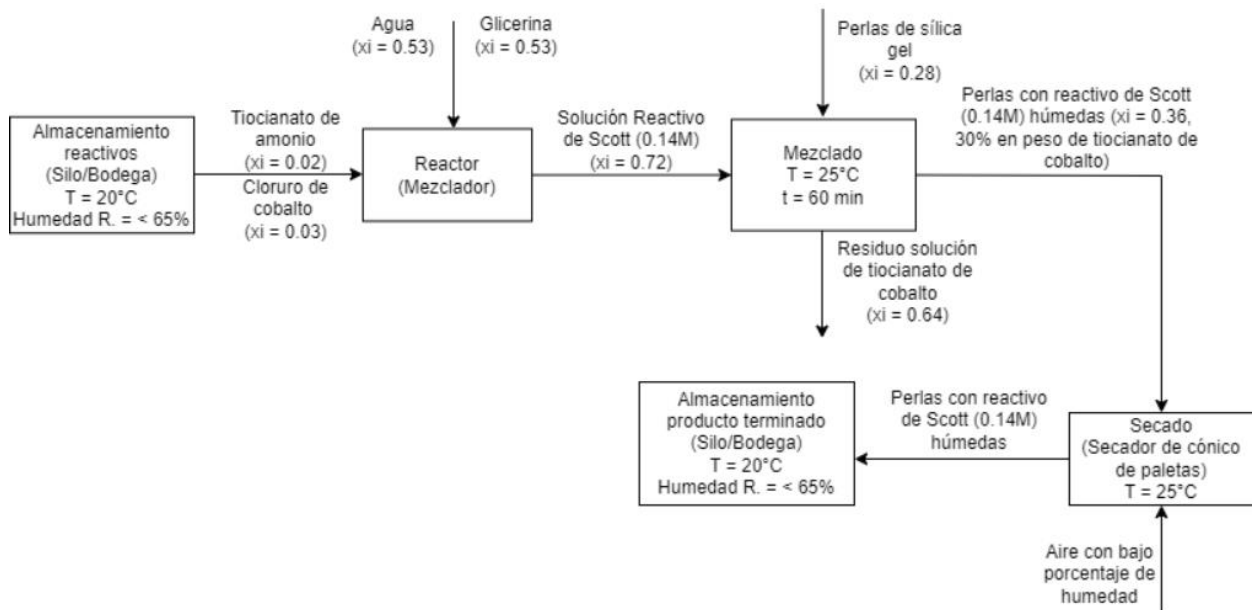
La solución de benzodiazepina y alcohol es preparada con las concentraciones detalladas en el Cuadro 38, sin embargo, una bebida que esté dentro del rango establecido, pero no está detallado puede ser utilizada para el caso.

Se agregan aproximadamente 0.25 g de sílica gel impregnada con el Reactivo de Scott en un tubo de ensayo y, con ayuda de una pipeta, 3 gotas (~ 0.15 mL) de la bebida alcohólica a analizar son introducidas al medio.

La mezcla es agitada manualmente durante 5 segundos y es colocada en el microondas durante 45 segundos. El tiempo puede ser menor o mayor según la potencia del microondas, pero se recomienda que, para potencias mayores, se comience con un tiempo de 20 segundos.

Un tono turquesa claro en las perlas de sílica gel indica resultados positivos y un tono azul oscuro es un resultado negativo.


Figura 28. Diagrama de proceso propuesto para la producción de sílica gel a nivel industrial.



Para la producción de sílica gel a nivel industrial se debe tomar en cuenta ciertas consideraciones, como que el almacenamiento de la sílica gel debe ser monitoreado para evitar que absorba humedad.

Además, el secado debe ser específicamente en un equipo que pueda manejar materiales con sensibilidad a la temperatura, ya que el calor puede hacer que las perlas pierdan su eficacia de detección.

Figura 29. Ficha de seguridad de las perlas de sílica gel impregnadas con tiocianato de cobalto (II)

	
FICHA DE DATOS DE SILICA GEL CON REACTIVO DE SCOTT (0.14 M)	
SECCIÓN 1: IDENTIFICACIÓN DE LA SUSTANCIA O	
1.1. Identificador del producto	
Nombre comercial	SILICA GEL
1.2. Usos pertinentes identificados de la sustancia o de la mezcla y usos desaconsejados	
Usos identificados	Detección de benzodiazepinas Alprazolam y Clordiazepóxido en bebidas alcohólicas.
Usos desaconsejados	No se han identificado usos no aconsejados específicos.
1.3. Datos del proveedor de la ficha de datos de seguridad	
Proveedor	JOSÉ FUENTES UNIVERSIDAD DEL VALLE DE GUATEMALA GUATEMALA, GUATEMALA fue18204@uvg.edu.gt
SECCIÓN 2: IDENTIFICACIÓN DE LOS PELIGROS	
2.1. Clasificación de la sustancia o de la mezcla	
Clasificación (CE 1272/2008)	Riesgos físicos y químicos: No clasificado. Para el hombre: No clasificado. Para el medio ambiente: No clasificado.
2.2. Elementos de la etiqueta	
Etiqueta De Acuerdo Con (CE) No. 1272/2008	No se necesita pictograma.
2.3. Otros peligros	
N/A	
SECCIÓN 3: COMPOSICIÓN/INFORMACIÓN SOBRE LOS COMPONENTES	
3.2. Mezclas	
Comentarios Sobre La Composición	
Los ingredientes no enumerados se clasifican como no peligrosos o su concentración no influye en la clasificación del producto.	
SECCIÓN 4: PRIMEROS AUXILIOS	

4.1. Descripción de los primeros auxilios

Inhalación

Trasladar a la víctima al aire fresco inmediatamente. Proporcionar reposo, calor y aire fresco.

Ingestión

Enjuagar a fondo la boca. Conseguir atención médica.

Contacto con la piel

Lavar la piel inmediatamente con jabón y agua. Conseguir atención médica si la irritación persiste después de lavarse.

Contacto con los ojos

Si lleva lentes de contacto, asegúrese de quitárselas antes de enjuagar. Lavar inmediatamente los ojos con mucha agua manteniendo los párpados abiertos. Continuar enjuagando durante al menos 15 minutos. Conseguir atención médica si continúa cualquier malestar.

4.2. Principales síntomas y efectos, agudos y retardados

Contacto con la piel

Ningún síntoma específico señalado.

4.3. Indicación de toda atención médica y de los tratamientos especiales que deban dispensarse inmediatamente

Tratar sintomáticamente.

SECCIÓN 5: MEDIDAS DE LUCHA CONTRA INCENDIOS

5.1. Medios de extinción

Medios de extinción

Este material no es inflamable. Seleccione el medio de extinción más apropiado, teniendo en cuenta la posible presencia de otros productos químicos.

5.2. Peligros específicos derivados de la sustancia o la mezcla

Productos peligrosos de combustión

Ningunos en circunstancias normales.

Riesgos Insólitos De Incendio Y De Explosión

Ningún riesgo excepcional de incendio o explosión señalado.

5.3. Recomendaciones para el personal de lucha contra incendios

Medidas Especiales De Lucha Contra Incendios

No se ha especificado ningún procedimiento específico de lucha contra incendios.

SECCIÓN 6: MEDIDAS EN CASO DE VERTIDO ACCIDENTAL

6.1. Precauciones personales, equipo de protección y procedimientos de emergencia

Úsese indumentaria protectora de acuerdo con las instrucciones facilitadas en el epígrafe 8 de esta ficha de datos de seguridad.

6.2. Precauciones relativas al medio ambiente

No verter los residuos al suelo o a las aguas naturales.

6.3. Métodos y material de contención y de limpieza

Absorber en vermiculita, arena o tierra seca y colocar en recipientes. Enjuagar con cantidades grandes de agua para limpiar el área del derrame.

6.4. Referencia a otras secciones

Úsese indumentaria protectora de acuerdo con las instrucciones facilitadas en el epígrafe 8 de esta ficha de datos de seguridad. Para mayor información sobre los efectos para la salud y las síntomas, léase el apartado 11. Recoger y eliminar el derrame de acuerdo con las instrucciones dadas en el epígrafe 13.

SECCIÓN 7: MANIPULACIÓN Y ALMACENAMIENTO

7.1. Precauciones para una manipulación segura

Evitar derrames, y el contacto con los ojos y la piel.

7.2. Condiciones de almacenamiento seguro, incluidas posibles incompatibilidades

Guárdese en el recipiente original bien cerrado y en lugar seco, frío y bien ventilado. Guardar en el recipiente original.

SECCIÓN 8: PROPIEDADES FÍSICAS Y QUÍMICAS

8.1. Información sobre propiedades físicas y químicas básicas

Aspecto	Granular
Color	Rosado
Olor	Olor a ácido acético.
Solubilidad	Insoluble en agua

8.2. Información adicional

Ninguno.

SECCIÓN 9: ESTABILIDAD Y REACTIVIDAD

9.1. Reactividad

No existen peligros de reactividad específicos asociados a este producto.

9.2. Estabilidad química

Estable a temperaturas normales.

9.3. Posibilidad de reacción peligrosa

No se conoce.

9.4. Condiciones que deben evitarse

Evitar calor excesivo.

9.5. Materiales incompatibles

No existen materiales específicos o grupos de materiales con probabilidad de reaccionar y producir una situación peligrosa.

9.6. Productos de descomposición peligrosos

Ningunos productos de descomposición peligrosos

SECCIÓN 10: DISPOSICIÓN Y DESECHO

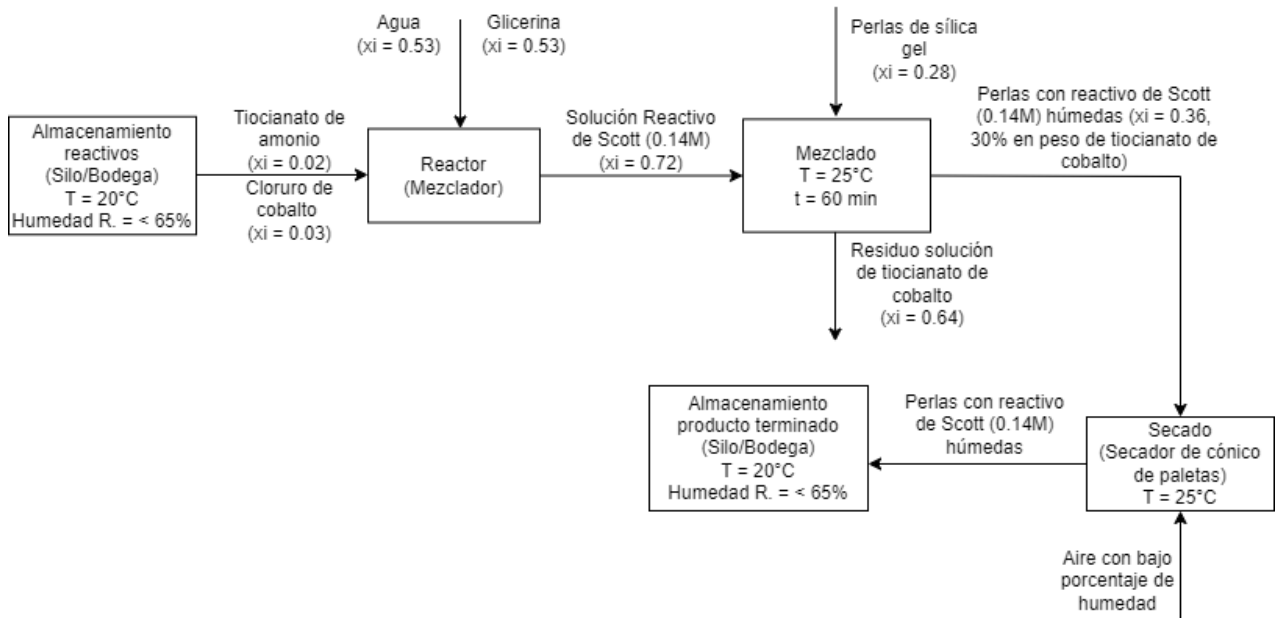
10.1. Métodos de eliminación

Clasificar de acuerdo con el Estándar de Comunicación de riesgos OSHA.

10.2. Desecho

El desecho deberá ser cumplido de acuerdo con las entidades regulatorias aplicables.

Figura 30. Diagrama de procesos de la fabricación de perlas de sílica gel impregnadas con tiocianato de cobalto (II)



B. GLOSARIO

- Análisis químico: La evaluación de la composición química de una muestra para determinar la presencia y la cantidad de diferentes componentes.
- Benzodiazepinas: Familia de medicamentos que actúan como depresores del sistema nervioso central y se utilizan comúnmente como tranquilizantes o sedantes.
- Blanco de reactivo: Una muestra que contiene todos los componentes excepto el analito de interés y se utiliza como referencia en análisis.
- Colorimetría: Técnica de análisis químico que se basa en la medición de la absorbancia de la luz visible por una muestra para determinar la concentración de una sustancia.
- Concentración: La cantidad de una sustancia presente en una unidad de volumen o masa de una muestra.
- Cromatografía: Una técnica de separación por afinidad que se utiliza para separar y analizar componentes individuales de una mezcla.
- Cuantificación: Determinar la cantidad precisa de una sustancia en una muestra.
- Detección: El proceso de identificar la presencia o cantidad de una sustancia específica en una muestra.
- Espectro visible: El rango de longitudes de onda de luz que son visibles para el ojo humano, generalmente de 400 a 700 nanómetros.
- Interferencia: Cualquier influencia o sustancia que pueda afectar incorrectamente los resultados del análisis.
- Matriz: El entorno en el que se encuentra una sustancia de interés en una muestra, que puede afectar a los resultados del análisis.
- Muestra: Una porción representativa de una sustancia o material que se somete a análisis.
- Reactivo cromógeno: Un compuesto químico que cambia de color en respuesta a la presencia de una sustancia específica.
- Reactivo de Scott modificado: Una versión específica del reactivo de Scott que consiste en la adición de cloroformo y ácido clorhídrico concentrado para la detección de alcaloides y otros compuestos químicos.
- Reactivo de Scott: Un compuesto químico utilizado en análisis químicos, especialmente en la detección de alcaloides, que reacciona con estas sustancias para producir un cambio de color característico apreciable en el espectro visible.