
Intoxicación por drogas

Drug poisoning

I. Gainza¹, S. Nogué², C. Martínez Velasco³, R. S. Hoffman⁴, G. Burillo-Putze⁵, A. Dueñas⁶, J. Gómez⁷, M. A. Pinillos⁸

RESUMEN

El consumo de drogas ilegales en nuestro país ha experimentado un notable cambio en los últimos años, relegando a la heroína e incorporando la cocaína, los derivados anfetamínicos como el "éxtasis" (MDMA), el "éxtasis líquido" (GHB) y, en menor medida, la ketamina.

Se lleva a cabo una revisión de la intoxicación aguda por opiáceos y de su tratamiento en los servicios de urgencias, teniendo en cuenta el descenso progresivo de los casos que se presentan con el advenimiento de nuevas formas de administración, así como la presencia de nuevas drogas adictivas que han dado lugar a un desplazamiento en los hábitos de consumo.

Se expone la intoxicación por cocaína haciendo referencia a la clínica, el diagnóstico y el tratamiento.

Se realiza una revisión sobre el cannabis y sus derivados, la historia de su consumo y preparaciones utilizadas, los efectos que producen en los distintos sistemas del organismo y sus principales mecanismos de acción.

Por último se comentan los efectos del LSD y de las setas alucinógenas.

Palabras clave. Opiáceos. Cocaína. Heroína. Metadona. *Cannabis sativa*. Drogas de diseño.

ABSTRACT

A review is made of acute poisoning by opiates and its treatment in the emergency services, bearing in mind the progressive decline in the number of cases presented with the arrival of new forms of their administration, as well as the presence of new addictive drugs that have resulted in a shift in consumption habits. Reference is also made to the way in which the different types of existing substances originated, with the aim of achieving a better understanding of their use and in order to administer the most suitable treatment when poisoning occurs.

Cocaine poisoning is discussed, with reference to its clinical picture, diagnosis and treatment.

The consumption of illegal drugs in our country has undergone a notable change in recent years, with heroin being relegated and the incorporation of cocaine, amphetamine derivatives such as "ecstasy" (MDMA), "liquid ecstasy" (GHB) and, to a lesser extent, ketamine.

A review is made of cannabis and its derivatives, from the history of its consumption and the preparations employed to the effects produced in the different bodily systems. A brief explanation is also given of its metabolites and its principal mechanisms of action.

Finally, we comment on the effects of LSD and hallucinogenic mushrooms.

Key words. Opiates. Cocaine. Methadone. *Cannabis sativa*. The desing drug.

ANALES Sis San Navarra 2003; 26 (Supl. 1): 99-128.

1. Servicio de Psiquiatría. Hospital de Navarra UHP-II.
2. Área de Vigilancia Intensiva y Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic. Barcelona.
3. Medicina Intensiva. Clínica San Miguel. Pamplona.
4. New York City Poison Control Center. University School of Medicine New York.
5. Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.
6. Unidad regional de Toxicología Clínica. Hospital Universitario del Río Ortega. Valladolid.
7. Biólogo y micólogo profesional.
8. Servicio de Urgencias. Hospital de Navarra.

Correspondencia:

Miguel Ángel Pinillos
Servicio de Urgencias
Hospital de Navarra
Irunlarrea 3
31008 Pamplona
Tfno 948422350
Fax 948422420
E-mail: ma.pinillos.echeverria@cfnavarra.es

INTOXICACIÓN AGUDA POR DROGAS

Introducción

La drogodependencia es un fenómeno universal que afecta a casi todos los países, aunque sus características difieren en cada región. El abuso de drogas, aumenta globalmente afectando especialmente a los jóvenes siendo la droga más ampliamente consumida el cannabis. En tres cuartas partes de los países del mundo se describen casos de abuso de heroína y en dos terceras partes de abuso de cocaína. El consumo de estas sustancias se relaciona con el crimen, la violencia, la susceptibilidad a la infección por los virus de la hepatitis e VIH, así como con la demanda en las salas de urgencias de hospitales y alteraciones en el comportamiento social.

La población ha tomado drogas psicoactivas durante siglos con propósitos curativos, religiosos, y recreativos. En la antigüedad gran parte de las drogas se obtenían de las plantas. A finales del siglo pasado el desarrollo de campos como la química y la farmacología han permitido la síntesis de sustancias cada vez más fuertemente adictivas, como la cocaína y la hero-

ína y las nuevas drogas de síntesis (éxtasis, LSD). Además, la invención de las agujas hipodérmicas ha permitido que estas drogas puedan inyectarse haciéndolas más poderosas y con un riesgo de adicción mayor. Para controlar este fenómeno emergente, se instituyó la primera Comisión Internacional para el control del Opio en Shangay en 1909.

La dependencia de opiáceos es la toxicomanía por drogas ilegales más importante y de efectos más devastadores en el mundo occidental. Suele iniciarse antes de los 25 años de edad y es más frecuente en varones. Los patrones de uso incluyen: fumar, esnifar y la inyección intravenosa o subcutánea. La intravenosa es la forma preferida por los dependientes, porque proporciona una rápida y elevada concentración de la droga en el cerebro que se experimenta como un instantáneo y breve sentimiento de placer físico y mental, que es especialmente importante en la génesis de la dependencia. Esta suele ir precedida por un período de uso de otras drogas, como tabaco, alcohol, cannabis, hipnóticos sedantes, alucinógenos o estimulantes¹.

Datos sobre el consumo de opiáceos^{2,3} en 1999 se recogen en la figura 1.

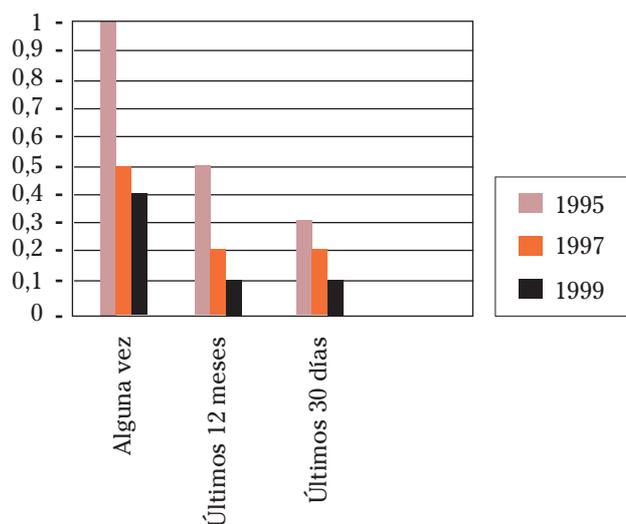


Figura 1. Fuente: DGPNSD. Observatorio Español sobre Drogas (OED). Encuesta domiciliaria 1999.

Los datos referentes a la prevalencia de los consumos de drogas en nuestra sociedad no han sufrido importantes variaciones con respecto a los últimos años. No obstante, se puede considerar que, en cuanto a consumo, las tendencias que se vienen apuntando se consolidan, y así se pueden marcar los siguientes rasgos: todos los datos disponibles apuntan hacia una disminución en la prevalencia global del consumo de heroína, con un marcado cambio en la forma de consumo. Así, entre 1995 y 1997, los que habían consumido heroína alguna vez en la vida han pasado del 1 al 0,5%, y los que la habían tomado en el mes anterior al ser encuestados del 0,4% al 0,15%. A esto hay que añadir un dato de sumo interés desde el punto de vista de la salud pública: entre los consumidores de heroína continúa disminuyendo la vía de la inyección y aumentando la práctica de fumar o inhalar esta droga. Desde 1991 a 1997, la vía intravenosa ha descendido 26 puntos, pasando del 50,3 al 23,8%.

Entre los usuarios de heroína por vía inhalatoria o fumada se extiende también el consumo de "crack" (cocaína fumada). El consumo de crack está, afortunadamente, muy poco extendido entre la población siendo los adictos a la heroína los principales consumidores.

OPIÁCEOS^{4,5}

El opio es el producto natural de un tipo de amapola llamada *Papaver somniferum*. Se da en zonas de Medio y Extremo Oriente y más limitadamente, en algunos territorios americanos. Su extracción se realiza haciendo una incisión en la cápsula existente bajo los pétalos de la planta. Estos cortes dejan escapar un alcaloide de aspecto lechoso que coagula rápidamente y adquiere tono marrón al contacto con el aire. Cada una de las cápsulas contiene bajas cantidades de opio y se calcula que se precisan unas tres mil plantas para obtener, a partir de ellas, kilo y medio de esta droga. De la forma descrita se obtiene el opio crudo que, tras pasar por proceso de refinado y transformación, puede ser fumado, comido o bebido (Fig. 2).



Figura 2 . Amapola (*Papaverum somniferum*).

Se conoce con el nombre de opiáceos a una familia de sustancias que tienen en común su emparentamiento con el opio (adormidera), bien porque derivan de él, como es el caso de la morfina, bien porque se elaboran mediante síntesis química a partir de la propia morfina, como es el caso de la heroína (químicamente diacetilmorfina). Se trata de un conjunto de sustancias con una serie de rasgos comunes como una potente acción depresora y analgésica sobre el SNC con capacidad de generar con prontitud tolerancia y dependencia, por lo que al suspender o disminuir su administración, se presenta un síndrome de abstinencia de características muy definidas.

Características farmacológicas

Los opiáceos actúan sobre los mismos receptores del SNC que los péptidos endógenos opioides: endorfinas, dinorfinas y encefalinas. Los receptores se agrupan en familias que se designan como: mu, kappa, delta y epsilon. La estimulación mu produce miosis, analgesia, euforia y depresión respiratoria; la interacción kappa da lugar a analgesia y sedación. El receptor sigma hoy en día no se considera como tal, pues-

to que no es antagonizado por naloxona, aunque sobre él actúan algunos opiáceos produciendo efectos psicógenos.

Sobre ellos pueden actuar agonistas, antagonistas y agonistas/antagonistas produciendo distintos efectos en el organismo según sea mayor o menor su afinidad por los receptores.

Aunque los opiáceos tienen propiedades farmacológicas similares hay diferencias químicas que hacen que se absorban, metabolicen y excreten de distinta forma. La codeína por vía oral escapa a la inactivación hepática. La heroína y la morfina se metabolizan en gran proporción en el hígado cuando son tomados por boca, pero si se inyectan, por su gran liposolubilidad en lípidos, atraviesan rápidamente la barrera hematoencefálica. La heroína, una vez en el cerebro, se convierte en morfina y monoacetilmorfina, que produce la acción opioide esperada. El pico máximo de la heroína intravenosa se produce entre los 2 y los 15 minutos. La vida media de la morfina, heroína, codeína, meperidina e hidromorfina es de 2-5 horas. La metadona por vía oral no es metabolizada por el hígado tan rápidamente y tiene una vida media de 24-36 horas por lo que el nivel en el cuerpo aumenta cuando se da día a día. Cuando cesa su administración se inactiva y excreta lentamente. Todos los opiáceos se excretan por la orina; la morfina, la heroína, la codeína y la meperidina pueden ser detectados en orina sólo durante 2 ó 3 días, la metadona puede ser detectada por más tiempo.

Los opiáceos actúan en el cerebro, médula espinal y elementos nerviosos que inervan otros órganos como el tracto gastrointestinal. Son analgésicos periféricos y centrales. La analgesia no afecta al tacto, a la visión, ni al oído. No alteran el umbral de las terminales nerviosas a los estímulos nocivos, pero actúan sobre los sistemas responsables de las respuestas afectivas a estímulos dolorosos, aumentando así la tolerancia del paciente al dolor aun cuando no haya sido modificada su capacidad de percibir la situación. Se alivia más efectivamente el dolor continuo y sordo que el agudo e intermitente. Alteran el ánimo, provocando una sensación de euforia así

como aumento de la sensación de bienestar y de indiferencia ante las situaciones provocadoras de ansiedad. Sobre el sistema endocrino reducen la liberación de ACTH, provocando un aumento de liberación de hormonas de estrés. Reducen la liberación de hormonas gonadotropas lo que altera el deseo sexual y en las mujeres puede alterar la función reproductora. En el tracto gastrointestinal disminuyen el tránsito intestinal llegando a provocar estreñimiento.

Dependiendo de su afinidad por los receptores opioides y de su eficacia, se clasifican como:

- Agonistas puros: morfina, heroína, codeína, metadona, levo-alfa-acetil-metadol [LAAM], fentanilo, dextropropoxifeno
- Agonistas parciales: buprenorfina.
- Agonistas/antagonistas: pentazocina.
- Antagonistas: naloxona y naltrexona.

En general, todos presentan buena absorción desde tracto gastrointestinal, mucosas (nasal), capilares pulmonares, vía intramuscular y vía subcutánea y no se ha establecido límite entre concentraciones séricas terapéuticas/tóxicas. La vía oral da lugar a una absorción lenta por píloroespasmos.

Efectos clínicos⁶

Los opiáceos actúan a nivel de los siguientes sistemas:

- Sistema nervioso central: analgesia sin pérdida de conciencia, somnolencia y cambios de status mental, euforia/disforia, náuseas/vómitos, miosis.
- Sistema respiratorio: depresión respiratoria, gasometría compatible con hipoventilación, efecto dosis dependiente, pico de depresión respiratoria en 7 min. tras dosis ev, recuperación de la sensibilidad del centro respiratorio en 2-3h.
- Efectos cardiovasculares (escasos): liberación de histamina, hipotensión ortostática, hipotensión, hipoxia, vasodilatación cerebral/hipercarbia, toxicidad directa /hipersensibilidad a adulterantes.
- Efectos gastrointestinales: descenso de motilidad intestinal.

Tipos de opiáceos⁷

Los tipos de opiáceos más importantes son: morfina, codeína, fentanest, meperidina, metadona, heroína y otros (oxycodona, hidromorfona, propoxifeno, pentazocina y dextrometorfano).

Morfina

En 1806 Sertürner redujo el opio a una solución en ácido mecónico que neutralizó con amoníaco. Sertürner llamó al alcaloide que obtuvo "*principium somniferum opii*" –por sus virtudes narcóticas– y posteriormente *morphium* en honor del mítico *Morfeo*, dios del sueño. Durante el primer tratamiento, el opio se transforma en una "base técnica", de color moreno, conteniendo más o menos 60% de morfina. La segunda operación eleva el porcentaje a 93 ó 94% y permite obtener la "morfina base" de color blanco. Posteriormente puede realizarse una clorhidratación que aumenta el peso entre un 10 y un 15%, dando por resultado el clorhidrato de morfina, que es un polvo blanco muy fino, inodoro, de sabor amargo y soluble en 100 partes de agua fría o 40 partes de alcohol.

Algunos eventos científicos y bélicos propiciaron que su uso se generalizara: el perfeccionamiento de la jeringuilla hipodérmica en 1853, la contienda franco-prusiana (1870-1871) y la Guerra Civil norteamericana (1861-1865). Las altas dosis administradas a los soldados con una finalidad analgésica dieron lugar a la aparición de los primeros morfinómanos.

Adquirida a través de los canales legales la morfina se encuentra libre de adulteración. No así en el mercado negro donde puede encontrarse cortada con lactosa, dextrosa, quinina, y otras drogas depresoras como barbitúricos y sedantes; o contaminada con bacterias, virus, hongos o partículas.

Dentro de la medicina occidental contemporánea, el sulfato de morfina es el fármaco más eficaz para contrarrestar el dolor grave provocado por prácticamente cualquier tipo de enfermedad o accidente. Se utiliza para reducir el dolor quirúrgico y también para tratar el infarto agudo de miocardio y el edema pulmonar. Su rango

terapéutico es variable. Para empleos lúdicos suelen utilizarse dosis similares o mayores a las terapéuticas recomendadas para el dolor grave: entre 15 y 20 mg. La dosis letal para un consumidor sin tolerancia se calcula alrededor de los 2 g.

Su utilización, hoy día, se limita casi de forma exclusiva al ámbito médico. Hay que señalar que, cuando se indica para el tratamiento de dolores severos, las posibilidades de creación de una dependencia disminuyen drásticamente.

Codeína (Metilmorfina)

Se encuentra en el mercado farmacéutico en forma de comprimidos o líquido (jarabe o ampollas) combinado frecuentemente con aspirina o paracetamol. Sus efectos son similares a los de la morfina, pero mucho menos intensos; clínicamente se utiliza para atenuar dolores moderados y como antitusígeno. Resulta poco común como droga de abuso. El riesgo de que se instaure una dependencia es pequeño; en caso de aparecer un síndrome de abstinencia por retirada brusca de la codeína, sus síntomas son mucho más ligeros.

Fentanest (Fentanilo)

Se trata de un opioide sintético 200 veces más potente que la morfina utilizado habitualmente en la anestesia. También puede administrarse en parches transdérmicos para el tratamiento crónico de pacientes con dolor.

Puede producir rigidez muscular y convulsiones tras su administración intravenosa. Existen también análogos del fentanilo, derivados de diseño, y denominados como *China White* (nombre originado inicialmente para distinguir la heroína blanca pura que venía del sudeste de Asia de otras variedades). A lo largo de los años 70 y 80, la carencia de ese producto dio lugar a su sustitución por químicas del fentanilo, (3 metil-fentanilo, alfametilfentanilo y paraflorofentanilo), todos ellos hasta 2.000 veces más potentes que la morfina y que los denominaron *China White*. Sus impurezas resultan muy tóxicas, produciendo la destrucción de las neuronas dopaminérgicas y originando una irreversible enferme-

dad de *Parkinson-like* además de otros efectos tóxicos.

Meperidina

La meperidina tiene mayor capacidad que la morfina para producir excitación del SNC, disforia, alucinaciones, espasmo muscular, midriasis y convulsiones así como síndrome de Parkinson.

Metadona^{8,9}

La metadona es un opiáceo, con características propias, entre ellas una potente actividad analgésica. Esta droga se utiliza en programas especiales para el tratamiento de la dependencia a la heroína mediante una estrategia de sustitución controlada. Con ello se pretende reducir progresivamente el consumo del adicto o la disminución de los riesgos sanitarios y sociales propios del estilo de vida del heroinómano.

Esta estrategia terapéutica no se utiliza como indicación primaria de todos los adictos a la heroína, sino sólo en aquellos que a juicio de los profesionales sanitarios puedan beneficiarse de ella.

Presenta una buena absorción oral con efecto pico en 2-4 horas de la administración. A diferencia de la morfina tiene una extraordinaria duración de acción con una media de 25 horas por lo que una sobredosis puede producir un cuadro de intoxicación muy prolongada. Se metaboliza en el hígado y se excreta en orina y heces en forma de metadona y de sus metabolitos.

La metadona fue descubierta en Alemania durante los años cuarenta. El clorhidrato de metadona se comercializa en emulsiones, ampollas y pastillas y no existe la adulteración al procesarse industrialmente. Se suministra principalmente por vía oral, aunque también puede inyectarse intramuscularmente. Administrada oralmente actúa entre los 30 y los 35 minutos después de su ingestión. Sus efectos principales duran entre 18 y 24 horas, aunque algunos pueden durar hasta 36 h. Es un agonista con propiedades farmacológicas cualitativamente similares a las de la morfina. Cuando alcanza el cerebro ocupa básicamente los receptores *mu* y *kappa*

provocando analgesia y deprimiendo la respiración. Produce contracción de pupilas, depresión respiratoria, relajación muscular, liberación de la hormona antidiurética, estreñimiento, aumento de la temperatura y aumento de las glucemias. También se han confirmado modificaciones similares a las generadas durante el sueño en pruebas de electroencefalografía. Utilizada durante largos períodos puede provocar aumento de peso y entumecimiento. Sus efectos persisten después del uso repetido; de hecho la contracción de las pupilas y la depresión respiratoria se aprecian por más de 24 horas después de una dosis única.

Actualmente se emplea en los programas de desintoxicación y mantenimiento de los farmacodependientes de opiáceos. Las dosis terapéuticas de la metadona se individualizan en función de la tolerancia en programas de mantenimiento. Para tratar síndromes abstinenciales provocados por opiáceos se emplean 10 mg en intervalos de 4 a 6 horas. La tolerancia provocada por la metadona es alta y se desarrolla con rapidez inhibiendo sus efectos subjetivos. Provoca dependencia física y un síndrome abstinencial que tarda más en aparecer que el de otros opiáceos, pero tiene una duración mayor (dos semanas, aproximadamente) y es más severo debido a que las concentraciones sanguíneas del psicofármaco permanecen en el organismo durante más tiempo. Las dosis letales son de 100 mg en pacientes sin tolerancia.

Heroína¹⁰

Opiáceo 2 a 5 veces más potente que la morfina. Dado el elevado número de adictos a la morfina y las nefastas consecuencias que esa droga acarreo a la sociedad del siglo XIX, se impuso la necesidad de encontrar una nueva sustancia con igual potencia analgésica que no generara dependencia (Fig. 3). Éste era el objetivo de prestigiosos laboratorios de la época, hasta que uno de ellos, la compañía alemana Bayer, creyó dar con el producto anhelado en 1874. Se había descubierto la heroína, nombre derivado de la palabra germana *heroish* que significa poderoso heroico. Y no resulta extraño que así la

denominaran puesto que se trataba de un producto que, con una dosis menor, producía mayores efectos. Se pensaba que servía para tratar a los dependientes de la morfina y otras muchas enfermedades (por ejemplo, la tuberculosis) y, aparentemente, carecía de efectos secundarios adversos. Enseguida se pudo advertir el error de concepto y se hicieron evidentes sus riesgos y efectos negativos. Este año supuso un hito en la historia de las drogodependencias: se entró entonces en una nueva era de los opiáceos.

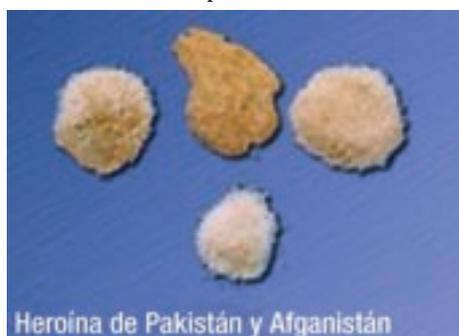


Figura 3 . Heroína.

Durante mucho tiempo, la heroína se ha administrado por vía intravenosa. La aparición del SIDA y su devastadora irrupción entre los heroinómanos explica que la tendencia actual en los adictos noveles sea la de fumar o aspirar el vapor del calentamiento de la sustancia. Preparar la inyección se ha convertido en todo un ritual: sobre una cuchara o similar se coloca la droga en polvo, se mezcla con agua, con unas gotas de zumo de limón y se pone encima de una fuente de calor con el fin de facilitar su disolución. Encima de la mixtura resultante, se coloca un trozo de algodón o el filtro de un cigarrillo destinado a cribar las impurezas antes de ser introducida en la jeringuilla. Con ello la inyección queda preparada.

Por otra parte, el proceso de fumar o inhalar la sustancia es más rápido y sencillo: se coloca la heroína sobre un papel de estaño aplicándole fuego por debajo e inhalando entonces los vapores que se desprenden. Es muy usual encontrar drogodependientes que toman la heroína mezclada con otras drogas, por ejemplo cocaína (*speed-*

ball), para prolongar e intensificar los efectos de ambos productos.

Es una sustancia con alta liposolubilidad por lo que alcanza rápidamente altas concentraciones en el SNC dependiendo de su vía de administración y con un grado de pureza variable por adulterantes habituales

Las vías de administración posibles son: intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal e inhalada, alcanzándose el pico sérico en 1 min, si es intravenosa, en 3,5 min si es intranasal y en 5-10 min si es subcutánea.

Muchas de las complicaciones típicas que sufren los heroinómanos guardan estrecha relación con infecciones facilitadas por la inyección, con la falta de adecuados hábitos higiénicos, sanitarios, alimenticios, etc. y con la adulteración del opiáceo mediante productos tóxicos o perjudiciales (es usual encontrar azúcar molida, talco, lactosa, cacao en polvo). Ello justifica la gran incidencia en el paciente de llagas, abscesos y otros procesos infecciosos como hepatitis, neumonías, SIDA.

Dependiendo de muchas variables tales como tiempo de consumo, vía de administración, hábitos sanitarios, estilo de vida, etc. las consecuencias pueden ser: alteraciones de la nutrición (adelgazamiento extremo), afecciones gastrointestinales (estreñimiento severo) dolencias cardiovasculares, trastornos psicológicos (apatía, depresión), patologías ginecológicas (amenorrea, problemas ovulatorios).

La tolerancia se desarrolla con gran rapidez: se tiende a aumentar la cantidad de heroína autoadministrada para conseguir los mismos efectos, que previamente se lograban con dosis menores, lo cual desencadena una manifiesta habituación y dependencia.

Antagonistas opiáceos

Son antagonistas opiáceos la naloxona, naltrexona, el nalmefene y antagonistas con efectos parcial: la nalorfina y el navlorfán.

*Naloxona*¹¹. Es un fármaco antagonista opiáceo cuya utilidad es revertir el efecto opiáceo. La vía de administración intrave-

nosa es la de elección, aunque también son efectivas las vías intramuscular, intraósea, subcutánea e intratraqueal. Se presenta en ampollas de 1 ml con 0,4 mg, comienza su acción en 1-2 min y tiene una duración de unos 30-60 min. Se han descrito asociadas al uso de naloxona como antídoto, un 1,6% de complicaciones como arritmias, agitación severa o incluso edema pulmonar.

Naltrexona. Es un potente antagonista de larga duración de acción que se administra por vía oral y que es útil como tratamiento coadyuvante de desintoxicación. Presenta una vida media de 8-12 h. No se recomienda su uso en los servicios de urgencias ya que puede dar lugar a un síndrome de abstinencia de hasta 72h.

Nalmefene. Es un antagonista de vida media mayor que la naloxona tras la administración i.v. (4-8 h). Por tanto, si se produce un síndrome de abstinencia tras su uso en un drogodependiente éste, también puede prolongarse. Como ventaja produce una duración de la reversión más duradera lo que evita la resedación que puede producirse tras administrar naloxona.

Manifestaciones clínicas de la intoxicación por opiáceos¹²

La tríada clínica clásica del síndrome (coma, miosis y depresión respiratoria) fue descrita en 1970 y es común a todos los productos de este género. Muchos autores también preconizan la respuesta a naloxona como confirmación de la intoxicación suele estar causado por pérdida de la tolerancia, por la administración de un producto demasiado puro o por la administración conjunta de otras drogas. Esta última suele ser la causa más frecuente de la muerte por intoxicación.

Coma. Raramente pueden añadirse convulsiones y clínica focal. Cuando estas manifestaciones aparecen suelen indicar la asociación de daño cerebral estructural, como abscesos o hemorragias o sugiere que la intoxicación se deba a determinados opiáceos, en los que las convulsiones son más típicas (fentanilo, meperidina).

Miosis. Hallazgo universal, a menos que exista acidosis, hipoxemia severa o

hipotensión o inclusive que la intoxicación se deba a meperidina (midriasis) o se hayan mezclado drogas anticolinérgicas o simpaticomiméticas con las que podemos encontrar un síndrome mixto de estupor o delirio.

Depresión respiratoria. Se alcanza con menos de 12 respiraciones por minuto.

Edema pulmonar.¹³ Especialmente prevalente con heroína y metadona, generalmente se inicia a las 2-4 horas de la intoxicación pero puede retrasarse hasta las 24 horas. Es un edema pulmonar no cardiogénico, que se debe a la liberación transitoria endógena de catecolaminas que lesionan la membrana alveolar dando lugar a un síndrome similar al distrés respiratorio. No hay datos auscultatorios llamativos y la gasometría muestra acidosis mixta e hipoxia. En la radiografía de tórax se aprecia un infiltrado alveolar bilateral, que si no se resuelve tras tratamiento sugerirá otras patologías agudas como aspiración, atelectasias o infección.

El tratamiento es la reversión con naloxona y la observación durante 12-24 h.

Otras alteraciones que pueden producirse son: hipotensión, alteraciones electrocardiográficas, (repolarización, bradi/taquiarritmias...) generalmente como resultado de la hipoxia prolongada y sus consecuencias metabólicas, o como consecuencia del agente directo o de sus adyuvantes, alteraciones de laboratorio (rabdomiolisis, hiperpotasemia, mioglobinuria e insuficiencia renal), endocarditis, botulismo, etc. La intensidad de la intoxicación depende de la tolerancia. Los mecanismos de tolerancia son los mismos en todos los opiáceos siendo éste un proceso reversible. La abstinencia de heroína en 2 semanas puede producir pérdida de la tolerancia y dar lugar a una sobredosis.

Diagnóstico intoxicación/sobredosis. Alteración del nivel de conciencia más uno de los siguientes: FR < 12 rpm, pupilas mióticas, evidencia circunstancial o historia de abuso.

Los opiáceos pueden detectarse en orina, recientemente se ha añadido la posibilidad de detectarlos en pelo y sudor, téc-

la mezcla con otras sustancias como cocaína, anfetaminas, éxtasis, etc. Ésta es una práctica extremadamente peligrosa puesto que los efectos de la heroína se potencian e incrementan, y las posibilidades de sufrir una intoxicación son mayores. Tampoco debe olvidarse realizar un diagnóstico diferencial que además de excluir la asociación de otras drogas tenga en cuenta también la patología orgánica como traumatismo craneoencefálico (TCE), ictus, neumonía por aspiración etc. El alta del paciente podrá producirse cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Deambulación normal
- Saturación de oxígeno > 92%
- Frecuencia respiratoria normal
- Frecuencia cardíaca normal
- Glasgow de 15

Se han descrito también complicaciones asociadas al empleo de naloxona¹⁶ como asistolia, arritmias y edema pulmonar, siendo éste otro de los motivos por el que debe de limitarse en lo posible la dosis administrada. Por otra parte, grandes dosis de naloxona pueden enmascarar la presencia de otros tóxicos asociados como anfetaminas o cocaína. Además hay que señalar que actualmente el concepto de sobredosis de heroína ha cambiado puesto que, como se ha demostrado, en la mayoría de muertes por "sobredosis" los niveles de opiáceo detectados en sangre son bajos y hay añadida la presencia de benzodiazepinas y alcohol, fundamentalmente¹⁷.

Intoxicación por metadona^{18,19}

La metadona se absorbe por tracto gastrointestinal en 30 min produciéndose el pico plasmático en 4 h y prolongándose la vida media hasta más de 25 h. Un tercio de las intoxicaciones letales ocurren al comienzo del tratamiento y suelen producirse por su asociación a otros opioides, alcohol, barbitúricos y fundamentalmente benzodiazepinas, o por su administración a pacientes con pobre tolerancia en la 2ª o 3ª dosis. Por otra parte hay que reseñar que la probabilidad de que un heroinómano continúe tomando heroína al comienzo del trata-

miento es alta, por lo que tendremos un alto riesgo de encontrarnos con una intoxicación mixta. Entre los casos de intoxicación letal por metadona, las intoxicaciones mixtas son más frecuentes que por metadona sola. Normalmente se administra en dosis crecientes, iniciándose con 20 mg y creciendo en 5 mg hasta alcanzar dosis hasta 60-80 mg. En un no adicto, una sola dosis puede ser letal, al ser un fuerte depresor respiratorio.

Tratamiento

No se recomienda administrar antagonista en ausencia de depresión respiratoria o cardiovascular significativas y como en el resto de casos de intoxicación por opiáceos será prioritario el establecimiento de la vía aérea efectiva y del intercambio gaseoso, una estrecha monitorización respiratoria, debido a la larga vida media de la metadona y administrar el antagonista repetidamente cuantas veces sea preciso o inclusive en infusión continua.

Síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia aparece cuando se suprime bruscamente la administración prolongada de un opiáceo, variando de intensidad según el tipo de dosis consumida, la duración de la dependencia, el estado físico, la personalidad del paciente, el significado psicológico que para él tenga el síndrome, la ansiedad anticipatoria y el grado de tolerancia al estrés. El síndrome de abstinencia presenta diferentes fases, en el estadio inicial, unas 4-12 horas del último consumo aparece lagrimeo, sudoración, bostezos y rinorrea. El sujeto se encuentra inquieto y con un alto grado de ansiedad, que se intensifica en la fase intermedia del síndrome, unas 12-14 horas después. En ese momento, el usuario sufre temblores, dolores musculares, irritabilidad, piloerección, dilatación de las pupilas y agitación psicomotriz. A medida que el cuadro de abstinencia progresa, los síntomas se hacen máximos en 48-72 h y sobrevienen la diarrea, náuseas, vómitos, espasmo intestinal, eyaculación y orgasmos espontáneos, taquicardia e hipertensión, rubor e hiperhidrosis, fuertes dolores y calambres en las extremidades y, fiebre.

Aproximadamente en una semana suelen desaparecer estos síntomas, aunque permanece el recuerdo constante de la droga. Con la metadona el pico puede alcanzarse en 5-7 días y durar hasta 10-15 días.

El síndrome descrito, si bien se percibe como insufrible por muchos heroinómanos, no reviste gravedad y puede superarse sin riesgo para la salud. Además de variables como la cantidad ingerida, frecuencia y vía de administración, su intensidad depende en gran parte de la motivación y expectativas del sujeto, del apoyo familiar y profesional con el que cuenta, etc.

Intoxicación por cocaína

Hay evidencias del conocimiento de la cocaína (*Erythroxylon cola*) en las culturas preincaicas, hace unos 5.000 años. Posteriormente, los incas la usaron para combatir el hambre, la fatiga y con fines médicos. Su uso como anestésico local, así como con fines curativos y tonificantes se extendió a finales del siglo XIX. Al mismo tiempo aparecieron los primeros casos de intoxicación²⁰ y muerte²¹. Freud por ejemplo, proponía su utilidad para tratar la depresión, el asma y la adicción a la morfina. También estaba incluida en la fórmula inicial de la Coca-Cola, hasta 1906.

Desde 1986 la cocaína es la principal causa de consulta por drogas de abuso en los servicios de Urgencias de EE.UU, con una relación causal importante con los casos de traumatismos, homicidios, suicidios y accidentes de tráfico. En España, el consumo de cocaína ha aumentado de forma importante en los últimos años²², tanto en adultos como en escolares²³

Toxicología

La cocaína (*benzoylemetilecgonina*) se consume más frecuentemente en su forma soluble (clorhidrato de cocaína) o en su forma alcaloide, *free-base*, que en su estado sólido, conocido como crack. La forma soluble tiene un alto poder de penetración por las membranas biológicas. El alcaloide es estable a altas temperaturas y por lo tanto puede fumarse o administrarse por vía endovenosa.

Cualquier dosis es potencialmente tóxica, habiéndose registrado muertes incluso tras un primer consumo. En general, es difícil predecir qué exposición será tóxica, debido a la variabilidad en el grado de pureza, la presencia de adulterantes y la diferente tolerancia individual de los consumidores. Se ha visto cómo los niveles plasmáticos bajos de colinesterasa se relacionan con mayores complicaciones por consumo de cocaína²⁴.

Según su vía de entrada, la absorción es más o menos rápida (entre 30 seg y 90 min) y su duración de acción oscila entre 23 y 180 min (Fig. 5). Una vez absorbida produce un bloqueo de la recaptación presináptica de aminas biogénicas (dopamina, adrenalina, noradrenalina y serotonina). También se produce un aumento de aminoácidos excitadores (aspartato y glutamato)²⁵. Las catecolaminas producen estimulación alfa y beta, responsables de la aparición de hipertensión y taquicardia²⁶, diaforesis, temblor y midriasis. El exceso de dopamina parece ser el responsable de la agitación psicomotriz²⁷, mientras que la serotonina se relaciona con la presencia de alucinaciones, psicosis, anorexia, actividad sexual y termorregulación²⁸.

Vía	Absorción máxima (minutos)	Duración (horas)
Intravenoso	0,5-2,0	0,25-0,5
Intranasal	30	1-2
Gastrointestinal	60-90	>3
Fumada	0,5-1	0,25-0,5

Figura 5. Farmacocinética de la cocaína.

A nivel local la cocaína produce anestesia por bloqueo de los canales de sodio de las membranas axonales, y vasoconstricción por aumento de la producción de endotelina y disminución de la producción de óxido nítrico.

En el miocardio produce un bloqueo de los canales de sodio, lo que origina disminución de la pendiente de despolarización y de la velocidad de conducción, con alargamiento de los intervalos PR, QRS y QT, con un efecto similar a los antiarrítmicos tipo I²⁹.

Hay que tener en cuenta también el consumo conjunto de cocaína y alcohol, pues ambos dan lugar a un metabolito, el cocaetileno, formado por la transesterificación a nivel hepático de ambas sustancias. Este metabolito prolonga la sensación de euforia, produce mayor depresión miocárdica y aumenta la vida media en 2,5 veces respecto a la cocaína sola, lo que puede dar lugar a manifestaciones clínicas tardías³⁰.

Clínica

El síndrome tóxico simpaticomimético es el característico de la cocaína y presenta: taquicardia, diaforesis, agitación psicomotriz, alteración del estado mental, midriasis e hipertermia.

La hipertermia puede ser secundaria a la agitación psicomotriz, al aumento en la producción de calor y la menor disipación del mismo por la vasoconstricción secundaria a la cocaína³¹ (Fig. 6). Cuando aparece será un signo de gravedad.

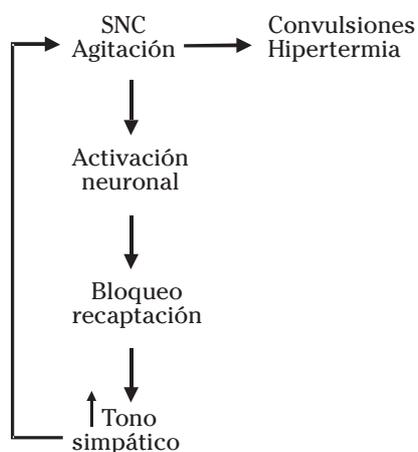


Figura 6. Patogenia de la hipertermia. (Interrelación de efectos centrales y periféricos).

Pueden aparecer convulsiones y hemorragias intracraneales por rotura de aneurismas o sin substrato anatómico predisponente, así como alteraciones psiquiátricas.

A nivel cardiovascular puede haber arritmias tales como fibrilación auricular,

taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular y *Torsades de pointes*, hipertensión, disección aórtica y vasoconstricción coronaria (riesgo de infartos y anginas). En los casos de dolor torácico por consumo de cocaína, la presencia de IAM es del 6%. Éstos pueden aparecer hasta 24 horas tras el consumo, aunque el riesgo de IAM es 24 veces mayor en los primeros 60 minutos, decayendo luego de forma importante³². Cada vez hay más evidencia de los efectos crónicos de la cocaína sobre las arterias coronarias, debido a su trombogenicidad y a su aceleración del proceso de arteriosclerosis, lo que la sitúa como un factor de riesgo coronario de primer orden³³. Otro efecto cardíaco del consumo continuado lo constituye la aparición de bandas de necrosis en los miocitos, similares a las observadas en el feocromocitoma (niveles elevados de noradrenalina)³⁴.

Veremos también necrosis de tejidos blandos en caso de inyección, a nivel nasal rinorrea y atrofia/perforación del tabique.

En la esfera pulmonar, pueden aparecer neumotórax, neumomediastino³⁵ crisis asmáticas, edema pulmonar no cardiogénico, hemorragia alveolar difusa, neumontis intersticial, bronquiolitis obliterante, e infiltrados pulmonares agudos asociados con el pulmón de crack³⁶. También pueden aparecer isquemia mesentérica o perforaciones intestinales, fallo renal por rabdomiolisis o hipotensión (secundario al bloqueo de canales de sodio a nivel miocárdico), trombosis y hemorragias retinianas, y en caso de embarazo desprendimientos placentarios.

Diagnóstico y tratamiento

Los casos de intoxicación aguda son fácilmente identificables, a no ser que el paciente se presente en situación crítica (hemorragia cerebral, shock hipovolémico por rotura de grandes vasos, etc.), máxime cuando el consumo está tan ampliamente distribuido entre los diferentes estratos sociales y económicos de nuestro país. En los pacientes con alteración neurológica se debe descartar la presencia de hemorragia cerebral/subaracnoidea o infección meníngea mediante la realización de TC craneal y/o punción lumbar. Además, el análisis urinario puede ser efectivo para

detectar la presencia temprana de rabiomiolisis.

Las únicas medidas que han logrado disminuir la mortalidad en modelos animales son el control de la agitación o convulsiones mediante benzodiacepinas y el enfriamiento corporal externo inmediato en caso de hipertermia, por lo que ambas son mandatorias ante un paciente con intoxicación grave. No deben usarse haloperidol ni otros antagonistas dopaminérgicos para la agitación por el riesgo de convulsiones, hipertermia y arritmias.

El dolor torácico es un motivo de consulta frecuente y en general muy posterior al momento del consumo. Debemos descartar la intoxicación por cocaína, en el caso de dolor torácico en menores de 45 años³⁷. En caso de intoxicación el valor del electrocardiograma es relativo, con una sensibilidad y especificidad del 35,7 y del 89,9%, y unos valores predictivos positivos y negativos del 17,9 y del 95,8% respectivamente³⁸.

También en los casos de dolor torácico será preciso suministrar benzodiacepinas para controlar sus constantes vitales. La nitroglicerina y la aspirina se usarán en caso de isquemia coronaria, y para la hipertensión debemos suministrar α -bloqueantes (fentolamina) o bloqueantes del calcio (verapamilo) como segundo escalón. Los β -bloqueantes empeoran el vasoespasmo coronario (caso del propanolol) o no tienen efecto sobre el mismo (labetalol, esmolol). Además puede estimular los receptores alfa lo que, empeorará el vasoespasmo y la hipertensión, por lo que no se recomienda su uso^{28,32,33,39}. En el caso de síndrome coronario agudo, será preferible la angioplastia primaria al uso de fibrinolíticos por el incremento del riesgo de sangrados e hipertensión secundarios al uso de cocaína. Además hay pacientes con IAM por cocaína en los que no se observan trombos coronarios, siendo el cuadro isquémico probablemente secundario a vasoespasmo coronario difuso.

En los pacientes sin clínica coronaria clara, deberán permanecer en observación entre 9 y 12 horas, con dos determinaciones seriadas de enzimas miocárdicas, que incluyan al menos la troponina I⁴⁰. En los

casos de arritmias con QRS ancho, se administrará para su control bolos de bicarbonato sódico en lugar de lidocaína⁴¹.

En cuanto al *screening* urinario de drogas, hay que recordar que puede ser positivo hasta tres días postconsumo, por lo que clínicamente sólo nos será útil en los casos en que de un resultado negativo.

Body-packer y body-stuffer

Los *body packer* ("mulas" o "culeros") ocultan gran cantidad de droga (en este caso cocaína) dentro del tracto gastrointestinal con el fin de transportarla de un país a otro. Los *body stuffer* en cambio, son personas que esconden droga tragándola rápidamente, al verse a punto de ser detenidos por la policía. A diferencia de los primeros, no ingieren grandes cantidades de droga, aunque éstas suelen estar mal envueltas y sin la protección adecuada frente a las secreciones digestivas⁴².

Los síntomas se deben, en unos casos, a la absorción intestinal de la droga por ruptura del envoltorio y en otros, a problemas mecánicos con el cuerpo extraño (obstrucción, hemorragia, perforación, etc.). Los *body stuffer* van a hacer clínica de absorción sistémica casi siempre, aunque suele ser mas leve que la que aparece en el *body packer*⁴³. Las manifestaciones clínicas en el caso de ruptura de envoltorios o ingesta de cocaína son midriasis, alucinaciones, agitación, convulsiones, rabiomiolisis, isquemia intestinal, arritmias, hipertensión, hipertermia y muerte (56% de los casos)⁴⁴.

La descontaminación digestiva sólo tiene interés en este tipo de pacientes. El tratamiento inicial del *body packer* "asintomático" consiste en la limpieza enérgica del contenido del tracto gastrointestinal mediante la administración a través de sonda nasogástrica de una solución electrolítica de polietilenglicol. Otros laxantes son mucho menos eficaces y más lentos para evacuar el contenido intestinal. El portador de cocaína sintomático presentará unas complicaciones médicas graves. Su tratamiento debe ser rápido y muy agresivo. Se deberá practicar una laparotomía de urgencia para extraerles rápidamente las bolsas ingeridas, antes de que se produzcan mayores rupturas o fugas en las

mismas. El resto del tratamiento serán benzodicepinas, medidas físicas (hielo) para la hipertermia, abundantes líquidos parenterales para la rhabdmiolisis, etc.^{45,46}. Por el contrario, el *body stuffer* asintomático es poco frecuente. Son más propensos a desarrollar síntomas tóxicos que los *body packer* al usar envoltorios precarios o inseguros. El tratamiento consiste en lavado intestinal total, monitorización y medidas sintomáticas (Fig. 7)⁴⁷.

SOBREDOSIS DE “ÉXTASIS” (MDMA), “ÉXTASIS LÍQUIDO” (GHB) Y KETAMINA

El “éxtasis” o MDMA, el “éxtasis líquido” o GHB y la ketamina, constituyen tres ejemplos de las llamadas “drogas de diseño” o “nuevas drogas de síntesis”, y que en la actualidad son consumidas por una gran cantidad de jóvenes con ánimo recreativo⁴⁸. Es conviene aclarar algunos equívocos terminológicos: hablar de “nuevas drogas” no es del todo adecuado ya que, por ejemplo, la MDMA fue sintetizada hace casi 90 años (en 1.914); por otro lado, la referencia a “drogas de diseño” parece sugerir que no existen en la naturaleza y que sólo se pueden obtener por síntesis química, lo cual tampoco es cierto, ya que por ejemplo el GHB, se ha demostrado que es un neurotransmisor en el cerebro humano; finalmente, hablar siempre de “droga”

al referirse a estas substancia, tampoco es acertado, ya que ello parece presuponer que no existe o que no ha existido nunca un uso médico de estas substancias, cuando la ketamina sigue utilizándose como anestésico, el GHB tiene indicaciones en algunos casos de narcolepsia y la MDMA fue utilizada por psicoterapeutas en los años setenta.

De acuerdo con los datos que facilita el Plan Nacional sobre drogas en su informe del año 2001, en España, el 2,4% de la población con edades comprendidas entre 15 y 69 años, es decir, 1.165.000 personas afirmaba haber probado el “éxtasis” alguna vez, y un 0,8% en los últimos 12 meses (224.000 personas). Estas cifras son muy inferiores a las del consumo de cannabis (19,5 y 6,8% respectivamente), algo menores que las de cocaína (3,1 y 1,5%) y superiores a las de heroína (0,4 y 0,1%)⁴⁹. No hay datos sobre el consumo de “éxtasis líquido” ni de ketamina.

El consumo de estas substancias genera urgencias médicas, la mayor parte de las cuales se atienden en centros hospitalarios. Así, en el Hospital Clínic de Barcelona, durante el año 2002, el Servicio de Urgencias ha atendido 1.044 urgencias por drogas de abuso, de las cuales 677 fueron intoxicaciones alcohólicas, mientras en otras 367 estuvieron implicadas drogas ilegales como la cocaína (59%), el cannabis

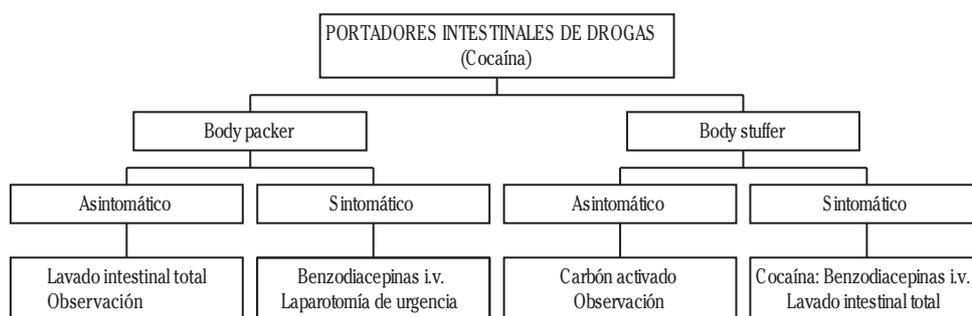


Figura 7. Algoritmo de manejo clínico de portadores de drogas.

(31%), los derivados anfetamínicos (19%), el GHB (17%), la heroína (16%), la ketamina (3,3%) o el LSD (0,3%); en muchas ocasiones se detectan consumos combinados de estas drogas de abuso (Fig. 8). Afortunadamente, la mayoría de estos casos son leves y pueden reintegrarse a su domicilio en menos de 24 horas.

“Éxtasis” (MDMA)

Lo que habitualmente se conoce con el nombre de “éxtasis” es químicamente un derivado de la molécula de anfetamina, concretamente la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), pero en España, al igual que en muchos otros países, las pastillas de “éxtasis” suelen contener MDMA, MDA (3,4-metilenodioxianfetamina) que en su principal metabolito en el cuerpo humano y/o MDEA (2,3-metilenodioxietilanfetamina), existiendo una gran variabilidad en el contenido no sólo cualitativo sino también cuantitativo (entre 50 y 150 mg de principio activo) de las “pirulas” o “pastis” que se venden ilegalmente en forma de comprimidos con logotipos fácilmente identificables (Fig. 9).



Figura 9 .Diversos tipos de pastillas de “éxtasis”, decomisadas por la policía.

Toxicocinética y mecanismo de acción

La MDMA se absorbe rápidamente por vía oral, iniciando su acción a los 30 minutos, con un pico máximo a los 60 minutos y una duración de los efectos que oscilan entre dos y seis horas. El 65% de la dosis absorbida se excreta inalterada por vía renal. El 35% se metaboliza en el hígado, principalmente a MDA, que es también

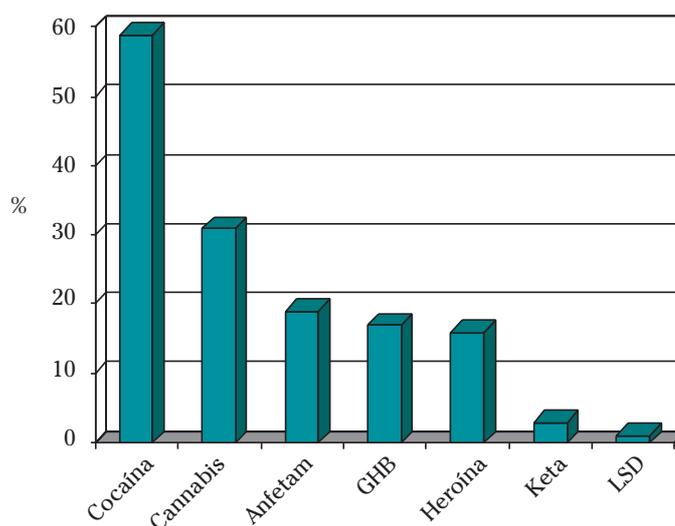


Figura 8. Participación de diversos principios activos en las urgencias por drogas de abuso ilegales, que se han atendido en el Hospital Clínico de Barcelona en el año 2002.

activa y que se acaba excretando también por la orina.

La MDMA incrementa la liberación de serotonina, dopamina y norepinefrina, inhibe la recaptación de estos neurotransmisores a nivel presináptico e interfiere la acción degradadora de la monoamino-oxidasa, aumentando también la síntesis de dopamina. Todo esto comporta un acúmulo de serotonina, dopamina y norepinefrina en los espacios sinápticos intra y extracelulares, dando lugar a los efectos clínicos que se describen posteriormente, y que son parecidos a los que induce la amfetamina y la cocaína. La capacidad alucinógena de la MDMA es mínima.

Efectos

Los efectos subjetivos que se presentan son el aumento de la empatía, la intensificación de las percepciones sensoriales, una mayor capacidad para comunicarse, euforia y una gran energía y autoestima personal. Se mitigan la sensación de fatiga y el sueño.

Los efectos adversos agudos más frecuentes son la ansiedad, la sudoración, las palpitaciones, la anorexia, el bruxismo, las náuseas y vómitos, y la confusión mental. Los efectos residuales se pueden prolongar durante unas 24 horas y consisten en cansancio, irritabilidad, alteraciones del humor, letargia y prolongación de algunos de los efectos anteriores.

Durante los últimos años se ha generado cierta polémica sobre si el consumo recreacional de MDMA podía generar o no problemas neuropsicológicos y cardiovasculares a largo plazo y, sobre todo, si se podían recuperar las alteraciones producidas, una vez abandonado el consumo. Sobre el corazón, los derivados amfetamínicos pueden inducir miocardiopatía dilatada y alteraciones valvulares, además de afectar al endotelio arterial, favoreciendo la arteriosclerosis. Hay también evidencia de lesiones de vasculitis arterial en diversos órganos.

Por el punto más polémico ha sido la neurotoxicidad. Las investigaciones iniciales se habían realizado en ratas, demostrando lesiones en neuronas serotoninérgicas y observando que había una

recuperación tras el abandono del consumo; posteriormente se realizaron estudios en primates, detectándose la irreversibilidad de las lesiones neurológicas producidas⁵⁰. En el momento actual se dispone ya de estudios anatomopatológicos realizados en humanos y que confirman que existe la posibilidad de que los derivados amfetamínicos produzcan, a largo plazo, una afectación neurológica central⁵¹; alteraciones cognitivas y lesiones anatómicas en terminaciones serotoninérgicas y dopaminérgicas, que persisten a pesar de abandonar el consumo⁵².

Intoxicación o sobredosis aguda

Aunque la mayoría de individuos suelen tomar sólo 1 ó 2 comprimidos a lo largo de la noche, algunos consumen de 3 a 5 e incluso más pastillas, lo que puede conducir, en función de los mg de sustancia activa que contengan los comprimidos y de la tolerancia o hipersensibilidad personal, a un cuadro clínico caracterizado por la hiperestimulación simpática: midriasis, hipertensión arterial, taquicardia, sudoración, rigidez muscular, distonías y alteraciones de la conducta. Algunos pacientes pueden presentar una psicosis aguda, arritmias cardíacas, convulsiones, hemorragia cerebral, edema pulmonar, rhabdomiólisis, hepatitis aguda, insuficiencia renal e hipertermia; esta última puede ser en forma del llamado golpe de calor, con temperaturas superiores a los 41°C, y que desencadene un fallo multiorgánico con insuficiencia hepatocelular, insuficiencia renal y coagulación intravascular diseminada, además de acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiponatremia⁵³. También está descrito el edema cerebral secundario tanto a la ingesta desmesurada de agua como a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Existen varios casos mortales documentados en España⁵⁴.

Los consumidores esporádicos o regulares de "éxtasis" están también expuestos a desarrollar como única manifestación, una hepatopatía aguda con marcado componente colestásico y citolítico, que puede acompañarse de una insuficiencia hepatocelular grave, que parece tener una base

idiosincrásica y que suele revertir sin secuelas⁵⁵, pero en España, y también en otros países, ha sido ya necesario realizar un trasplante hepático a alguno de estos pacientes⁵⁶.

Tratamiento de la intoxicación o sobredosis aguda

Las reacciones adversas, la sobredosis o la intoxicación aguda por "éxtasis", carecen de antídoto. El tratamiento se basa en controlar las funciones vitales, valorar las repercusiones sobre el SNC, aparato cardiovascular, hígado, riñón, músculo e ionograma, y aplicar medidas sintomáticas.

Si alguno de estos pacientes es remitido al hospital, suele indicarse sueroterapia ya que, en general, están deshidratados por la hiperventilación y la sudoración. La ansiedad y la agitación son tributarias de tratamiento con benzodiazepinas, como el midazolam o el diazepam. Un brote psicótico puede requerir haloperidol y contención mecánica, pero los antipsicóticos deben manejarse con mucho cuidado en una situación de hipertermia, para no precipitar el golpe de calor. Las convulsiones se tratarán con clonazepam como fármaco de primera elección. La fiebre se combatirá con medidas externas de refrigeración y paracetamol, evitando el uso de aspirina por el riesgo de exacerbar la diátesis hemorrágica en caso de golpe de calor. La taquicardia y la hipertensión arterial suelen ceder al sedar al paciente; en casos refractarios, puede recurrirse a β -bloqueantes como el esmolol o el labetalol, evitando el uso del propranolol que podría inducir una vasoconstricción coronaria. El golpe de calor requiere una terapia de soporte intensiva en la UCI, aconsejándose el uso de relajantes musculares y disociándose la eficacia terapéutica del dantroleno.

En el caso de una intoxicación aguda por ingesta reciente (menos de 1-2 horas) de varios comprimidos, se aconseja el lavado gástrico y la administración de carbón activado. El jarabe de ipecacuana está contraindicado por el riesgo de convulsio-

nes. Aunque durante un tiempo se aconsejó el uso de la diuresis forzada ácida para favorecer la eliminación renal de las anfetaminas; esta práctica tiene escasa rentabilidad y en presencia de una rhabdomiólisis severa, podría inducir el desarrollo de una insuficiencia renal, por lo que no se aconseja su utilización.

"Éxtasis líquido" (GHB)

El gamma-hidroxibutirato, GHB o "éxtasis líquido" fue sintetizado en 1960. Utilizado inicialmente como anestésico, fue retirado del mercado farmacéutico de la mayoría de países occidentales hace aproximadamente 12 años debido a su escaso poder analgésico y a su elevada capacidad epileptógena. Varios años después de su introducción, se descubrió que el GHB estaba presente en el cerebro de los mamíferos; en 1995 se descubrieron receptores específicos cerebrales, por lo que el GHB es considerado actualmente como un neurotransmisor fisiológico. El GHB endógeno se encuentra en concentraciones elevadas en la sustancia negra, hipotálamo y tálamo. Se piensa que está implicado en los ciclos del sueño, la regulación de la temperatura, el metabolismo de la glucosa cerebral, el flujo sanguíneo, la memoria y el control emocional, y que también podría tener efectos neuroprotectores. En la actualidad, el uso terapéutico del GHB está prohibido o restringido a ensayos clínicos en pacientes con narcolepsia, en la deshabitación de algunos pacientes alcohólicos o, muy excepcionalmente, en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos.

A finales de los años 80 se descubrió que el uso continuado de GHB estimulaba la hormona del crecimiento, y empezó a ser usado de forma abusiva por los culturistas, para aumentar la masa muscular. A partir de los años 90 se extendió su utilización en los bares y discotecas norteamericanos, como euforizante, en forma de GHB o de alguno de sus precursores, como la gamma-butirolactona (GBL) o el 1,4 butanediol (1,4-BD); estos precursores se pueden adquirir libremente en comercios de alimentación, como suplemento dietético,

o comprar por comercio electrónico a través de Internet, ya que la GBL es utilizada en la industria como disolvente de polímeros acrílicos y el 1,4-BD se usa como producto químico, llenando así el hueco legal que generaron las restricciones para adquirir GHB⁵⁷.

En España, el consumo recreativo de GHB se inicia probablemente en 1995, y poco después se describe el primer caso de intoxicación⁵⁸. Pero es a partir del año 2000 cuando se expande de forma epidémica, comportando un gran número de sobredosis (Fig. 10)⁵⁹.

Toxicocinética y mecanismo de acción

El GHB se consume por vía oral. Se presenta en forma de unos características botellitas de 10 ml conteniendo concentraciones variables de GHB (Fig. 11), que se mezcla con una bebida de cola o alcohólica. Un consumidor medio toma 1 ó 2 de estos botellines a lo largo de la noche, pero algunas personas refieren haber consumido hasta ocho a lo largo de un fin de semana.



Figura 11. Botellín de 10 ml conteniendo “éxtasis líquido”, encontrado entre las pertenencias de un paciente atendido por sobredosis.

El GHB es hidrosoluble y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal; también la GBL y el 1,4 BD se absorben bien por vía digestiva, presentando una gran biodisponibilidad. Una vez en sangre, la GBL es hidrolizada por la lactonasa mientras que el 1,4-BD se metaboliza a través de la alcohol deshidrogenasa, dando

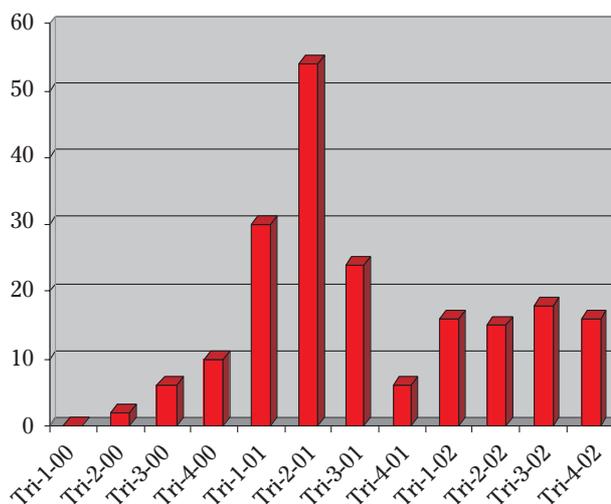


Figura 10. Evolución cuantitativa, por número de casos agrupados por trimestre, de las sobredosis de “éxtasis líquido” atendidas en el Hospital Clínic de Barcelona en el período 2000-2002.

lugar a la formación de GHB. Éste atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y placentaria. El GHB se metabolizará a semialdehído succínico y ácido gamma-aminobutírico, siendo la semivida de eliminación de unos 30 minutos, excretándose por vía urinaria en pocas horas.

El GHB no se detecta en los tests que se realizan habitualmente para el cribado de drogas de abuso y que utilizan técnicas de enzimoimmunoensayo. El diagnóstico de laboratorio se realiza por cromatografía de gases y espectrometría de masas.

Efectos

El GHB es consumido en discotecas y *after-hours* por jóvenes entre 18 y 30 años, durante los fines de semana, por sus supuestos efectos euforizantes y afrodisíacos. Los análisis realizados en nuestro hospital muestran que los consumidores de GHB suelen tomar también otras drogas de abuso como el alcohol, los derivados anfetamínicos o la cocaína. A veces el GHB ha sido utilizado de forma criminal para perpetrar robos y violaciones, aprovechando el estado de semiinconsciencia o coma que provoca la sobredosis⁶⁰.

Los efectos adversos del GHB, la GBL, y el 1,4 GB son indistinguibles. A nivel experimental, la respuesta es dosis dependiente; así, 10 mg/Kg inducen sueño, 30 mg/Kg provocan una disminución de la conciencia y 50 mg/Kg producen anestesia general.

En la práctica, el efecto tóxico más destacable es el coma. Su instauración es relativamente súbita en el propio lugar donde se está realizando el consumo y, a veces, precedido de un estado de agitación, temblores, mioclonías o convulsiones. El coma es hipotónico e hiporrefléctico, las pupilas suelen estar midriáticas y la respiración reducida tanto en frecuencia como en amplitud, pudiendo presentar fases de apnea. Algunos pacientes vomitan y, según el nivel de conciencia, podría producirse una broncoaspiración.

Cuando son remitidos al hospital, algunos ya han recuperado la conciencia mientras que otros están en coma profundo (Glasgow 3); suelen estar hipotensos, hipotérmicos, bradicárdicos y bradipnéicos aun-

que la apnea prolongada es excepcional. Biológicamente no hay alteraciones significativas, aunque algunos pacientes presentan moderadas hipopotasemias o rabdomiolisis⁶¹. En España no se ha descrito ningún caso mortal, pero sí en otros países⁶². La evolución es habitualmente sorprendente, ya que en poco tiempo (entre una y dos horas) el paciente recupera la conciencia sin ninguna secuela, aunque estuviese en coma profundo. Un coma por GHB que se prolongue más de 3 horas, sugiere que hay otros tóxicos asociados o que el paciente ha desarrollado alguna complicación.

El consumo crónico provoca dependencia y está descrito un síndrome de abstinencia, que se inicia entre 3 y 6 horas después de la última dosis. Los síntomas iniciales son la ansiedad, insomnio, náuseas y vómitos, seguidos de sudoración, temblores, confusión, delirio y alucinaciones. También se ha descrito un síndrome de *Wernicke-Korsakoff* inducido por el GHB.

Tratamiento de la intoxicación o sobredosis aguda

El GHB, la GBL y el 1,4-GB carecen de antídoto. La naloxona y el flumazenilo son completamente ineficaces, pero hay casos anecdóticos que parecen mostrar un efecto beneficioso de la fisostigmina⁶³. En la práctica el tratamiento se reduce a medidas sintomáticas y de soporte respiratorio, en caso necesario. Es importante destacar que el lavado gástrico y la administración de carbón activado carecen de interés, ya que estas drogas se absorben con gran rapidez.

En el caso de que se observe un síndrome de abstinencia, el tratamiento inicial recomendado es el diazepam, a dosis altas. En algunos casos puede ser necesario el ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos por la intensidad de los signos y síntomas.

Ketamina

La ketamina es un derivado de la fenciclidina. Fue sintetizada en 1962 y se introdujo en la práctica clínica en los años sesenta como un anestésico disociativo, teniendo efecto sobre el nivel de concien-

cia y el subconsciente. Durante la anestesia y al despertar, aparecen sensaciones psíquicas intensas, con experiencias disociativas de la propia imagen y estados ilusorios. Aunque se sigue utilizando como anestésico en veterinaria y en clínica humana, lo que permite que se pueda conseguir con relativa facilidad, su uso es cada vez menor por su acción simpática y frecuentes reacciones psicomiméticas.

Su presentación comercial como anestésico es en forma de viales y, aunque se puede administrar por vía intramuscular o endovenosa, los traficantes la preparan desecada al microondas en forma de polvo que se toma por vía oral, fumado o, mucho más frecuentemente, esnifado⁶⁴.

Toxicocinética y mecanismo de acción

Cuando se toma por vía oral, no se absorbe bien y se produce, además, un primer paso de metabolización, por lo que su biodisponibilidad es baja. En el hígado se metaboliza a través del citocromo P-450; su primer metabolito es la norketamina, que tiene una actividad aún mayor que la ketamina. Los niveles de norketamina son elevados tras la administración oral; posteriormente, tras hidrólisis y conjugación, se producen compuestos hidrosolubles que se eliminan por orina. Su vida media es de unas 2 horas.

La ketamina interactúa con receptores de la N-metil-aspartato (NMA) y con receptores nicotínicos, muscarínicos, opioides y monoaminérgicos, y actúa sobre los canales del calcio y sodio. También inhibe la recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina.

En estudios con voluntarios sanos, la ketamina induce síntomas positivos y negativos similares a los de la esquizofrenia, con alteraciones de la percepción, reducción del rendimiento cognitivo, estados disociativos, dificultad para recordar palabras y disminución de la memoria inmediata.

La ketamina no es detectada en los análisis rutinarios de drogas de abuso, que se basan en técnicas de enzoinmunoensayo.

Efectos

La ketamina es apreciada por combinar efectos hipnóticos, analgésicos y amnésicos, sin pérdida de conciencia ni depresión respiratoria.

Los consumidores de ketamina refieren un estado disociativo, como si estuviesen fuera del cuerpo, con sensación de flotación. Dicho estado puede acompañarse de experiencias que están separadas de la realidad (alucinaciones) y dificultad para moverse, que pueden prolongarse durante 24 horas⁶⁵. Las experiencias percibidas pueden revivirse semanas o meses después del consumo (*flash back*) en forma análoga a lo que también produce el LSD.

Los síntomas relacionados con la neurotoxicidad son el nistagmus, midriasis, alteraciones del habla, agitación, delirio, hipertonía, rigidez, ansiedad y temblores. Estos efectos sobre el movimiento comportan una disminución de la coordinación y reacciones distónicas. También puede producir coma, depresión respiratoria y apnea, además de complicarse con una neumonía por aspiración. Las manifestaciones cardiovasculares se caracterizan por la estimulación simpática, apareciendo palpitaciones, taquicardia e hipertensión arterial. No hay alteraciones biológicas específicas.

Aunque en España no se han descrito muertes por sobredosis de ketamina, sí que han ocurrido, aunque muy raramente, en otros países, siendo la causa principal el edema pulmonar masivo⁶⁶.

El consumo continuado produce dependencia y problemas de memoria y aprendizaje. Las alteraciones psiquiátricas incluyen ataques de pánico, depresión, terrores nocturnos, delirios paranoides, alucinaciones persistentes e ideas suicidas.

Tratamiento de la intoxicación o sobredosis aguda

La ketamina carece de antídoto por lo que las medidas a aplicar serán sintomáticas y de soporte general, en caso necesario. Los pacientes en coma despiertan en pocas horas, aunque la sedación puede persistir durante 24 horas. En caso de ansiedad o alucinaciones, será necesaria la

sedación con benzodicepinas, y la conducta psicótica podría requerir el uso de haloperidol.

Cannabis

El consumo de preparaciones de cannabis con fines recreativos o medicinales se remonta a la antigüedad. Su uso fue conocido en las sociedades chinas hace más de cinco mil años, con cultivos de *Cannabis sativa* para obtener fibras y aceites de sus semillas. El libro de medicina china *Nei Ching* del emperador *Huang Ti* (2.800 a. C.) es donde aparecen las primeras referencias del uso médico del cannabis. Posteriormente en el *Pen-ts`ao Ching*, famosa farmacopea atribuida al emperador *Shen Nung* (2727 a. C.), se cita al cannabis entre 300 medicinas recomendándolo para el tratamiento del beri-beri, malaria, estreñimiento o las alteraciones menstruales. También se indica que su ingesta excesiva podría producir visiones diabólicas⁶⁷. Desde China se extendió a la India, el cannabis se menciona en los Veda (entre 1500 y 1200 a.C.) relacionándolo con el dios *Shiva* y formaba parte de algunos rituales religiosos. También se ha descrito su uso por los asirios, o los persas. Al principio de la era cristiana, *Plinio* “el viejo” (23-79 a.C.) en *Nature Historiarum Libri XXXVII*, describió entre sus propiedades su uso como analgésico para los dolores en articulaciones⁶⁸. A Dioscórides que falleció en el año 90 d.C., es a quien se asigna la actual denominación de *Cannabis sativa*. Galeno (131-200 d.C.) indicó en dos de sus libros que las semillas de *cannabis sativa* eran “de digestión pesada y nocivas para el estómago y la cabeza” y que su uso podía producir una conversación carente de sentido. Durante el siglo XIX la expedición de Napoleón a Egipto y la presencia colonial inglesa en la India introdujeron el cannabis en Europa y posteriormente en EE.UU. Las propiedades psicofarmacológicas fueron descritas por J. Moreau de Tours en 1840 describiendo los síntomas tras una intoxicación por hachís: “inexplicables sentimientos de felicidad, disociación de ideas, errores en la apreciación del tiempo y el espacio, exacerbación del sentido del oído, ideas fijas, alteración de las emociones, impulsos irresistibles e ilusio-

nes o alucinaciones⁶⁹. El cannabis permaneció en la farmacopea de EE.UU. hasta 1937 en que fue declarada ilegal.

Botánica

Los cannabinoides se extraen de la planta cannabinácea *Cannabis sativa*. Se conocen más de 100 especies de *Cannabis sativa*. Perteneciente al género de las moráceas, es una planta anual dioica (tallo macho y tallo hembra), siendo la femenina la que contiene mayor contenido de cannabinoides. Se han descrito más de cuatrocientos compuestos químicos en dicha planta de los cuales unos sesenta pertenecen al grupo de los cannabinoides⁷⁰. Los brotes florecidos y las hojas de la planta femenina segregan una resina. La resina se forma desde que aparecen las primeras flores hasta que las semillas alcanzan su madurez.

A partir de las hojas y los extremos superiores secos de la planta no cultivada se obtiene el *Bhang* con un bajo contenido en tetrahidrocannabinol (THC), menor del 1%. Si la planta ha sido cultivada se obtiene el ganja con un contenido de THC entre el 1 y 5%. Ambas preparaciones se conocen como marihuana.

Charas, también conocido como *hachís*, se prepara a partir de la resina. El material se pulveriza y se prensa, dando una masa que se oscurece por oxidación. Su potencia es alta y la concentración de THC varía del 5 al 20%.

El aceite se prepara por extracción con solventes de la resina, seguida de mayor purificación hasta obtener un aceite con contenidos de THC que pueden llegar hasta el 70%.

Principios activos

Existen más de 60 cannabinoides. Su estructura química deriva de los terpenofenoles. El principal producto psicoactivo del cáñamo fue aislado en 1964, el delta-9-tetrahidrocannabinol.

– El Δ^9 -THC es el cannabinoide de mayor potencia psicoactiva. Es un compuesto no cristalino, muy lipofílico, fácilmente degradable en presencia de calor,

luz, ácidos, humedad y oxígeno atmosférico.

– El Δ^8 -THC aparece únicamente en algunas variedades de la planta. Presenta un bajo potencial psicoactivo y produce intenso efecto antiemético.

– El CBN (cannabinidol) tiene propiedades psicoactivas como las relacionadas con los estímulos discriminativos⁷¹. En comparación con el THC, el CBN presenta una mayor afinidad por el receptor CB2 (receptor periférico) que por el receptor CB1 (SNC)⁷². Esto explicaría su participación en la modulación del sistema inmune atribuida a los cannabinoides.

– El CBD (cannabidiol) es un compuesto bicíclico prácticamente sin efectos psicoactivos. Está relacionado con el sistema inmune, con posible efecto antiinflamatorio y anticonvulsivo.

Otros principios activos son: CBC (cannabinochrome o cannabinocromeno), CBL (cannabiciclo), CBT (cannabitriol), CBG (cannabigerol). Existen unos 70 cannabinoides diferenciables según la variedad, origen y edad de la planta.

Farmacocinética

El THC es muy soluble en lípidos y se absorbe fácilmente por el pulmón y el tubo digestivo. La biodisponibilidad oral varía entre 4 y 12%, mientras que fumado puede llegar al 50%. Tras inhalar el humo de un cigarrillo de marihuana o hachís, los niveles plasmáticos de THC llegan al máximo (alrededor de 100 mg/ml) en pocos minutos, desapareciendo rápidamente. Los efectos psíquicos son casi inmediatos, alcanzan un máximo en 20-30 minutos y pueden durar 2-3 horas. La dosis oral es menos eficaz que la dosis inhalada, y, en general, debe ser tres a cinco veces mayor que ésta para que se produzcan efectos similares. Sólo el 3% del Δ^9 -THC circula libre en el plasma, un 60% circula unido a lipoproteínas, el 9% unido a células sanguíneas y el resto a albúmina⁷³. Ésta es la causa de que únicamente alrededor del 1% penetre en el SNC, concentrándose fundamentalmente en caudado-putamen, tálamo, amígdala, hipocampo, córtex frontal y parietal y septo.

El THC se metaboliza principalmente por el sistema microsomal hepático, originando varios metabolitos, algunos activos como el 11-hidroxi-9-carboxi-THC, que se elimina por la orina, mientras que la mayoría se elimina por las heces a través de la bilis. Al cabo de siete días sólo se ha excretado un 50-70% de la sustancia. Este elevado período de eliminación se produce por la alta liposolubilidad y el depósito de los metabolitos en tejido adiposo. Por ello es posible detectar cannabinoides en orina o sangre varias semanas después de la última administración.

Mecanismo de acción

Los cannabinoides interactúan con receptores específicos, se han descrito dos tipos de receptores: CB1 y CB2. Asimismo se ha demostrado en las últimas dos décadas la existencia de un sistema cannabinoide endógeno, constituido por unos ligandos, los endocannabinoides. Los dos endocannabinoides de los que más datos de dispone son la araquidoniletanolamida o anandamina y el 2-araquidonilglicerol.

El CB1 fue el primer receptor identificado y clonado⁷⁴. Ha sido localizado en el SNC (principalmente en ganglios basales, hipocampo y cerebelo y en menor densidad en córtex cerebral), en terminales nerviosos periféricos y en testículo. Su localización en el SNC explica sus efectos sobre la actividad motora y la memoria. La anandamina⁷⁵ es el principal ligando endógeno de este receptor.

Posteriormente se identificó un segundo subtipo del receptor para cannabinoides denominado CB2 que parece estar relacionado principalmente con el sistema inmune produciendo el efecto inmunosupresor que los caracteriza. El principal ligando endógeno del receptor CB2 es el 2-araquidonilglicerol. No se excluye la existencia de otros subtipos de receptores para cannabinoides que pudieran explicar algunos de los efectos producidos por los cannabinoides para los que no se ha encontrado explicación⁷⁶.

Entre los neurotransmisores que interactúan con los cannabinoides se encuentra la dopamina. Los cannabinoides actúan sobre las neuronas dopaminérgicas mesote-

lencefálicas implicadas en el sistema de recompensa cerebral y el desarrollo de conductas adictivas, y sobre las neuronas dopaminérgicas nigroestriatales y tuberoinfundibulares para producir inhibición motora y cambios en la secreción de hormonas adenohipofisarias respectivamente.

Los cannabinoides inhiben a nivel presináptico la liberación de glutamato y parecen estar relacionados con la participación glutamatérgica en la regulación de los procesos de memoria en el hipo campo.

Se han descrito interacciones GABA-cannabinoides con un incremento de la acción GABAérgica en relación al control motor, memoria y regulación neuroendocrina.

Los péptidos opioides endógenos interaccionan con los endocannabinoides compartiendo efectos farmacológicos diversos como la hipotermia, sedación, hipotensión, inhibición de la motilidad intestinal y principalmente la analgesia⁷⁷.

Utilidad terapéutica del cannabis y derivados

En los últimos años se ha producido un amplio debate sobre el posible uso de estos compuestos en determinados procesos patológicos frente a los riesgos que conlleva su utilización. Se necesitan más estudios clínicos para establecer el balance entre riesgo y beneficio comparando los cannabinoides con otras estrategias terapéuticas.

Los principales procesos donde los cannabinoides parecen presentar eficacia terapéutica son:

Naúseas y vómitos por quimioterapia anticancerosa: existen numerosos ensayos clínicos que confirman su eficacia como antieméticos⁷⁸. El dronabinol (Δ^9 -THC en aceite de sésamo) está autorizado en EE.UU. y la nabilona es el único cannabinoide autorizado en el Reino Unido.

Espasticidad muscular: las evidencias de que los cannabinoides mejoren la espasticidad muscular que se produce en esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal o los trastornos del movimiento son anecdóticas y se basan en estudios con un reducido número de pacientes.

Analgesia: muchos cannabinoides tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias. El efecto analgésico se ha considerado unido al efecto psicomimético, sin embargo, el cannabidiol tiene un potente efecto analgésico sin presentar efectos psicoactivos.

Estimulante del apetito/caquexia: el cannabis aumenta el apetito por un mecanismo que todavía no es conocido. Parece que aumenta el placer del comer y el número de comidas al día.

Epilepsia: los cannabinoides tienen acciones complejas sobre la actividad convulsiva pudiendo ejercer efectos anticonvulsivantes y proconvulsivantes⁷⁹. El cannabidiol parece ser el más prometedor como antiepiléptico.

Glaucoma: el cannabis disminuye la presión intraocular. Sólo los cannabinoides con efectos psicoactivos resultaron efectivos.

Asma bronquial: dosis elevadas de cannabis y dronabinol ejercen un efecto broncodilatador por un mecanismo de acción no conocido.

Neuroprotección: el Δ^9 -THC y algunos análogos psicoactivos han demostrado poseer efectos neuroprotectores en estudios *in vitro*. Resultaron eficaces en la prevención de la neurotoxicidad inducida por glutamato⁸⁰.

Efecto de los cannabinoides

Los efectos de los cannabinoides en humanos dependen de muchos factores (la personalidad del consumidor, el ambiente de consumo, las expectativas).

Los efectos agudos consisten en euforia, aumento de la percepción sensorial, antinocicepción, mayor sociabilidad, relajación, dificultades en la concentración, deterioro de la memoria y despersonalización⁸¹. Los efectos cognitivos agudos afectan a todas las áreas del aprendizaje excepto a la abstracción y vocabulario. También se produce una alteración de la percepción de la velocidad y de la precisión con el riesgo que esto conlleva para la conducción de vehículos a motor⁸².

Los efectos crónicos del consumo de cannabinoides a nivel neuropsicológico,

han mostrado alteraciones en la memoria y la atención que permanecen tras el episodio de intoxicación⁸³.

Produce una rápida broncodilatación tras el consumo tanto fumado como por vía oral. El consumo crónico se asocia con bronquitis obstructiva y aumenta el riesgo de neoplasias en forma similar al tabaco. Puede producir taquicardia, hipotensión arterial e incluso recientemente se ha relacionado con la posibilidad de producir tromboangeítis obliterante⁸⁴.

En diferentes estudios se presentan resultados tan contradictorios, como disminución de los niveles plasmáticos de LH y testosterona o que no se produzca ninguna alteración. Sobre el sistema inmunitario modifican la función de los macrófagos y disminuyen la producción tumoral del factor alfa⁸⁵.

Suelen producirse episodios de crisis de angustia en consumidores inexpertos que se asustan ante la pérdida de control de su pensamiento. El miedo más frecuente es el temor a “volverse loco”. Habitualmente no precisará tratamiento farmacológico siendo suficiente la contención verbal. Si persiste la sintomatología se utilizarán ansiolíticos.

A pesar de no estar incluido dentro del DSM-IV la existencia de síndrome de dependencia numerosos estudios muestran la existencia de sintomatología de abstinencia en consumidores crónicos caracterizado por ansiedad, irritabilidad, disminución del apetito y alteraciones del sueño^{86,87}.

El síndrome amotivacional es un estado de pasividad e indiferencia, caracterizado por una disfunción generalizada de las capacidades cognitivas, interpersonales y sociales debido al consumo crónico de cannabis y que persistiría una vez abandonado dicho consumo. Se discute si esta patología es un efecto del consumo de cannabis o rasgos de personalidad previa de los sujetos consumidores de cannabis.

El delirium aparece habitualmente después de la ingesta de elevadas cantidades de cannabis. Se caracteriza por alteración de la conciencia, confusión, puede asociarse comportamiento violento con alucinaciones auditivas o visuales.

El síndrome de *flashback* consiste en la recurrencia transitoria de sensaciones y percepciones originalmente experimentadas por el consumo de cannabis. Son muy poco frecuentes siendo mucho más frecuentes con el consumo de LSD.

El cannabis puede provocar un trastorno psicótico agudo (psicosis tóxica) especialmente en dosis altas, igualmente, provoca descompensaciones psicóticas en pacientes previamente diagnosticados de esquizofrenia.

ALUCINÓGENOS⁸⁸

El término alucinógeno se utiliza para todas las sustancias capaces de provocar alteraciones sensoriales. Psicomiméticos, psicodislépticos o psicodélicos son sinónimos en farmacología del término alucinógeno.

Las sustancias alucinógenas se pueden clasificar en función de su estructura química en:

– Indolalquilaminas: incluyen al ácido D-lisérgico (LSD, derivado alcaloide del cornezuelo del centeno, la psilocibina (se encuentra en los hongos *Psilocybe mexicana*, *Heim* y *Conocybe*), la dimetilriptamina (DMT, producida por plantas como mimosa y virola) y la dietilriptamina (DET). Estas sustancias tienen una semejanza estructural con el neurotransmisor serotonina.

– Otros derivados indólicos: incluyen a la ibogaína (en la raíz de la planta africana *Tabernate iboga*, es hipotensor y anticolinérgico), la harmina y harmalina (alcaloides de la planta *Banisteriopsis caapi*), y la bufotenina (aislada en las glándulas del sapo).

– Feniletilaminas: incluyen a la mescalina (alcaloide principal del *cactus peyote*), la elemicina, mirisicina (que se encuentran en la nuez moscada y únicamente poseen propiedades psicomiméticas a dosis muy elevadas) y el grupo de las metoxianfetaminas. Estas sustancias están relacionadas estructuralmente con las catecolaminas.

– Anticolinérgicos y colinérgicos. La atropina y escopolamina son producidas por plantas como la mandrágora, la belladona, el estramonio y producen efectos

anticolinérgicos con alucinaciones visuales y delirium. La *Amanita muscaria* produce un cuadro colinérgico.

LSD historia

En 1938, *Hofmann*, un químico de la empresa Sandoz, sintetizó la dietilamida del ácido lisérgico a partir del cornezuelo del centeno. Al ser el número 25 de una serie la llamó LSD 25. No fue hasta 1945 en que de manera accidental, el propio *Hofmann* descubrió las propiedades alucinógenas del preparado al absorber por la piel una pequeña cantidad que le produjo vértigos y alteraciones de la percepción.

En los años sesenta, el consumo de LSD se popularizó en grupos con tendencias *hippies*. El consumo se realiza en grupo y es muy importante la atmósfera, el contexto en el que se realiza el consumo, siendo frecuente la figura de un guía para conducir "los viajes".

Farmacocinética y mecanismo de acción

El LSD se puede encontrar en "dosis" entre 50 y 200 µg, habitualmente impregnando un papel secante troquelado, y se consume vía sublingual. Se metaboliza por hidroxilación y se conjuga a nivel hepático. Son suficientes dosis muy bajas para producir el efecto alucinógeno, que suele producirse al cabo de unos 20-120 min, con una acción máxima a las 2-4 horas tras la ingesta, pudiendo llegar a durar hasta 12 horas.

En el SNC el LSD se comporta como un agonista parcial serotoninérgico tanto pre como postsináptico, mientras que en el SNP se comporta como un antagonista serotoninérgico. También se ha descrito actividad dopaminérgica al unirse a receptores dopaminérgicos.

La tolerancia se produce rápidamente dentro de los 3-4 días siguientes a la ingestión, los efectos serán muy inferiores a los del primer día. Después la tolerancia se disipa. Existe tolerancia cruzada con otros alucinógenos pero no con otros tóxicos como anfetaminas o cocaína. El LSD no produce dependencia física pero puede producir dependencia psicológica.

Los efectos orgánicos son debido al efecto simpático y anticolinérgico que posee el LSD.

Puede producirse midriasis, piloerección, taquicardia, hormigueo, inhibición de secreciones, temblores, efectos gastrointestinales como náuseas, vómitos y disminución del apetito, y neurológicos como hiperreflexia, ataxia, pirexia y en casos excepcionales convulsiones o aumento de temperatura.

Intoxicación⁸⁹

La intoxicación de LSD puede producirse a dosis muy bajas. Los efectos máximos se producen a las 2-4 h, las percepciones se vuelven más intensas y brillantes, colores y texturas más vívidos, olores y sabores más intensos. Se pueden producir distorsiones de la imagen corporal y alteraciones en la percepción de espacio y tiempo.

Son típicas las sinestesias, en ellas se borran los límites entre las distintas percepciones sensoriales ("oír los colores, ver los sonidos"). Son más frecuentes las ilusiones, las alucinaciones suelen ser visuales, aunque también pueden ser táctiles o auditivas.

Pueden darse al mismo tiempo sentimientos aparentemente incompatibles. Pueden darse sensaciones en las que se tiene la conciencia de órganos internos (corazón, pulmones), regresión y aparente reexperimentación de sucesos pasados incluido el nacimiento. Pueden producirse elevados niveles de angustia con temor a volverse loco.

Habitualmente el cuadro cede a las 8-12 h. Suele ser suficiente la contención verbal, es muy importante no dejar nunca solo al paciente para evitar alteraciones conductuales que pueden producirse en el marco de episodios alucinatorios. La administración de benzodiazepinas puede ser de utilidad, aunque en casos graves habrá que tratar mediante antipsicóticos.

El consumo crónico de LSD puede producir alteraciones psiquiátricas de carácter permanente, aunque la alteración más llamativa y frecuente consiste en el Trastorno perceptivo persistente o *flashback* que consiste en la reexperimentación de los efectos

tos de la sustancia a los días o meses del consumo. Se presenta de forma espontánea y recurrente con una duración de segundos a horas. Los *flashbacks* pueden ser precipitados por la privación sensorial (conducción monótona), estrés emocional o consumo de otras sustancias psicoactivas (cannabis, alcohol). Entre el 15 y el 20% de los consumidores de alucinógenos han presentado *flashbacks*. Habitualmente son episodios de distorsión visual aunque pueden extenderse a otros sentidos y generalmente suelen tener un contenido amenazador. Se desconoce el mecanismo por el que se producen y se ha sugerido que podría ser similar al de la epilepsia.

INTOXICACIONES POR SETAS ALUCINÓGENAS

La intoxicación puede tener lugar cuando se pretende coger cierta especie comestible y a cambio se recolecta una especie alucinógena. Ha ocurrido, por ejemplo, confundir la senderuela o seta de carrerilla (*Marasmius oreades*) que crece en prados con el Bongui (*Psilocybe semilanceata*). Estas confusiones no son frecuentes⁹⁰.

El consumo irracional, abusivo o descontrolado de algunos jóvenes puede provocar la intoxicación. Estas intoxicaciones son cada vez más frecuentes. Aquí existe un peligro añadido debido a posibles confusiones de la especie alucinógena que se recolecta con otras especies tóxicas e incluso mortales. Por ello es importante controlar el periodo de latencia de otro tipo de síntomas, como molestias gastrointestinales,

etcétera, que sean anteriores a las 6 horas del consumo de las setas.

El periodo de latencia no es superior a mayor de 2 horas (breve latencia) y los síntomas son alucinaciones visuales, euforia, depresión y falta de equilibrio entre otras⁹¹.

Como tratamiento es importante mantener al paciente controlado pero tranquilo, evitando conversaciones moralizantes o recriminatorias.

Psilocybe semilanceata (Fig. 12) es una especie muy frecuente y con gran riesgo de producir intoxicación con síndrome alucinatorio. Crece en las raicillas muertas de las hierbas, en zonas de prados y pastos de montaña. Donde crece es muy frecuente. Son setas pequeñas con el sombrero muy cónico que presenta una papila o umbón agudo característico. De color crema-pajizo. El pie es largo y fino. Las láminas son de color púrpura-violáceo. Microscópicamente presenta unas estructuras estériles llamados cistidios que en esta especie son determinantes, al ser bifurcados.



Figura 12. *Psilocybes semilanceata*.
Autor: Javier Gómez Urrutia

Tabla 1. Setas alucinógenas.

-
- *Amanita muscaria* *
 - *Psilocybe cyanescens*, *P. serbica* *, *P. semilanceata* *, *P. atrobrunnea*, *P. azurescens*, *P. bohemica*, *P. fimetaria*, *P. liniformans**, *P. silvatica*. *Panaeolus subalteatus*, *P. sphinctrinus* *, *P. campanulatus*, *P. papilionaceus* *, *P. cyanescens*, *P. ater*, *P. retirugis* *, *P. fimicola*.
 - *Panaeolina foenicicii* *
 - *Pholiotina cyanopus* *, *P. squarrosoadiposa* *.
 - *Inocybe haemacta* *, *I. corydalina* *, *I. tricolor* *, *I. aeruginascens* *, *I. coelestium* *.
 - *Gymnopilus spectabilis* *, *G. aeruginosus*, *G. purpuratus*, *G. validipes*.
 - *Pluteus salicinus* *.
-

* Especies encontradas en Navarra.

Existen otros tipos de *Psilocybe* con características similares y todos ellos presentan en mayor o menor cantidad psilocibina, una sustancia que provoca efectos alucinógenos y que cuyo consumo abusivo o descontrolado pueden dar problemas.

Una relación de setas alucinógenas se expone en la tabla 1⁹², resaltando las que se han encontrado en Navarra.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations. Office of Drugs and Crime (UNODC) Web: www.unodc.org
2. Fundación de Ayuda contra la Drogadicción. Web: www.fad.org
3. Plan Nacional sobre drogas. Observatorio Español sobre drogas. Ministerio del Interior. Web: www.mir.es/pnd/observa
4. GILMAN AG, RALL TW, NIES A S, TAYLER P. The pharmacological basis of therapeutics. 8ª Ed. Pergamon Press, Nueva York, 1990.
5. SCHAUBEN JL. Opioids. En: IRWIN RS, CERRA FB, RIPPE JM, eds. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 1744-1754.
6. LEVINE R. Pharmacology. Drug actions and reactions. 2ª ed. Little Brown. Boston, 1988.
7. ESCOHOTADO A. Historia General de las drogas, Tomo II. Alianza editorial, España, 1995.
8. DOLE VP, NYWANDER ME. A medical treatment for dyacetilmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. JAMA 1965; 193: 646-650.
9. ZWEBEN JE, PAYTE JT. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence: a current perspective. West J Med 1990; 152: 588-599.
10. BOERNER U. The metabolism of morphine and heroin in man. Drug Metab Rev 1975; 4: 39-73.
11. WANGER K, BROUGH L, MACMILLAN I, GOULDING J, MACPHAIL I, CHRISTENSON JM. Intravenous vs subcutaneous naloxone for out-of-hospital management of presumed opioid overdose. Acad Emerg Med 1998; 5: 293-299.
12. CHISHOLM CD, FURBEE RB. Opioid Poisoning. En: Harwood-Nuss, Linden Luten, Shepherd and Wolfson, eds. The Clinical Practice of Emergency Medicine, 2ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996; 1382-1386.
13. JAFFE RB, KOSCHMAN EB. Intravenous drug abuse. Pulmonary, cardiac and vascular complications. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1970; 109: 107-120.
14. SPORER A. Acute heroin overdose. Ann Intern Med 1999; 130: 584-590.
15. NELSON LS. Opioids. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NR, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. New York, NY: McGraw-Hill; 1998: 975-999.
16. OSTERWALDER JJ. Naloxone for intoxications with intravenous heroin and heroin mixtures harmless or hazardous? A prospective clinical study. J Toxicol Clin Toxicol 1996; 34: 409-416.
17. MONFORTE JR. Some observations concerning blood morphine concentrations in narcotic addicts. J Forensic Sci 1977; 22: 718-724.
18. CLARK JC, MILROY MC, FORREST AR. Deaths from methadone overdose. J Clin Forensic Med 1995; 2: 143-144.
19. AMATO L, DAVOLI M, FERRI M, ALI R. Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. Cochrane Database Syst Rev 2002: 2CD003409.
20. THOMPSON A. Toxic action of cocaine. Br Med J 1886.
21. GARLAND OH, BOIN FR. Fatal acute poisoning by cocaine. Lancet 1895; 2: 1104.
22. NAVARRO J. El consumo de drogas. En: FAD y colaboradores. Sociedad y drogas: una perspectiva de 15 años. Madrid, Fundación de Ayuda contra la Drogadicción 2002: 98-116.
23. SÁNCHEZ L. Observatorio español sobre drogas. Informe Nº 4, Marzo 2001. Madrid. Ministerio del Interior, Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. 2001.
24. HOFFMAN RS, HENRY GC, HOWLAND MA, WEISMAN RS, WEIL L, GOLDFRANK LR. Association between life-threatening cocaine toxicity and plasma cholinesterase activity. Ann Emerg Med 1992; 21: 247-253.
25. SMITH JA, MO Q, GUO H, KUNKO PM, ROBINSON SE. Cocaine increases extraneuronal levels of aspartate and glutamate in the nucleus accumbens. Brain Res 1995; 683: 264-269.
26. TELLA SR, SCHINDLER CW, GOLDBERG SR. Cocaine: cardiovascular effects in relation to inhibition of peripheral neuronal monoamine uptake and central stimulation of the sympathoadrenal system. J Pharmacol Exp Ther 1993; 267: 153-162.
27. GIROS B, JABER M, JONES SR, WIGHTMAN RM, CARON MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 1996; 379: 606-612.
28. HAHN I, HOFFMAN RS. Cocaine use and acute myocardial infarction. Emerg Med Clin North Am 2001; 19: 493-510.

29. GOLDFRANK LR, HOFFMAN RS. The cardiovascular effects of cocaine. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 165-175.
30. MCCANCE EF, PRICE LH, KOSTEN TR, JATLOW PI. Cocaethylene: pharmacology, physiology and behavioral effects in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 215-223.
31. GRANDALL CG, VONGPATANASIN W, VICTOR RG. Mechanism of cocaine-induced hyperthermia in humans. *Ann Intern Med* 2002; 136: 785-791.
32. KLONER RA, REZKALLA SH. Cocaine and the heart. *N Engl J Med* 2003; 348: 487-488.
33. LANGE RA, HILLIS D. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-358.
34. TAZELAAR HD, KARCH SB, STEPHENS BG, BILLINGHAM ME. Cocaine and the heart. *Hum Pathol* 1987; 18: 195-199.
35. PANACEK EA, SINGER AJ, SHERMAN BW, PRESCOTT A, RUTHERFORD WF. Spontaneous pneumomediastinum: clinical and natural history. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1222-1229.
36. HAIM DY, LIPPMANN ML, GOLDBERG SK, WALKENSTEIN MD. The pulmonary complications of crack cocaine. A comprehensive review. *Chest* 1995; 107: 233-240.
37. QURESHI AI, SURI MF, GUTERMAN LR, HOPKINS LN. Cocaine use and the likelihood of nonfatal myocardial infarction and stroke: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2001; 103: 502-506.
38. HOLLANDER JE, HOFFMAN RS, GENNIS P, FAIRWEATHER P, DISANO MJ, SCHUMB DA et al. Nitroglycerin in the treatment of cocaine associated chest pain-clinical safety and efficacy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 243-256.
39. LANGE RA, CIGARROA RG, FLORES ED, MCBRIDE W, KIM AS, WELLS PJ et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. *Ann Intern Med* 1990;112: 897-903.
40. WEBER JE, SHOFRER FS, LARKIN GL, KALARIA AS, HOLLANDER JE. Validation of a brief observation period for patients with cocaine-associated chest pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 507-510.
41. DERLET RW, ALBERTSON TE, THARRAT RS. Lidocaine potentiation of cocaine toxicity. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 135-138.
42. NOGUE S, LUCA QUAGLIO G. El estómago y el intestino unos órganos con pluriempleo. *Med Clin (Barc)*: 1998; 111: 338-340.
43. HUNG O, DUEÑAS A. Portadores humanos de drogas. En: Dueñas Laita A. ed. *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos*. Barcelona: Masson, S.A.; 1999: 353-356.
44. GÓMEZ M, CUENCA C, FARFÁN A, VILLALBA MV, TORO J, GARCÍA J. Complicaciones en transportadores intestinales de paquetes con cocaína. Estudio de 215 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 336-337
45. PÉREZ C, HERNÁNDEZ F, ALONSO JL, ENAMORADO R, SANTOS J, MÁRQUES E. Síndrome mini-packer e intoxicación letal por cocaína : rabdomiolisis, fallo multiorgano e isquemia intestinal. *Med Intensiva* 1993; 17: 289-292.
46. HOLLINGSWORTH J, JONES R. Managing self poisoning. Body packers need careful treatment. *Br Med J* 2000; 320: 712.
47. DUEÑAS LAITA A, BURILLO PUTZE G. Nuevas tendencias en emergencias toxicológicas. En: Álvarez JA, Perales N (Eds). *Avances en emergencias y resucitación (V)*. Madrid: Edikamed; 2002: 109-122.
48. CLARAMONTE X, NOGUÉ S, MONSALVE C. ¿Nuevas drogas de diseño? ¿Nuevas drogas de síntesis? *F Med Cont* 2002; 9: 323-334.
49. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe Nº 4 (marzo 2001). Ministerio del Interior. <http://www.mir.es/pnd>
50. RICAURTE GA, YUAN J, HATZIDIMITRIOU G, CORD BJ, McCANN UD. Severe dopaminergic neurotoxicity in primates after a common recreational dose regimen of MDMA ("ecstasy"). *Science* 2002; 297: 2260-2263.
51. KISH SJ, FUROKAWA Y, ANG L, VORCE SP, KALASINSKY KS. Striatal serotonin is depleted in brain of a human MDMA (ecstasy) user. *Neurology* 2000; 55: 294-296.
52. RENEMAN L, LAVALAYE J, SCHMAND B, DE WOLFF FA, DEN BRINK WV, DEN HEETEN GJ, et al. Cortical serotonin transporter density and verbal memory in individuals who stopped using 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA or "ecstasy"). *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 901-906.
53. TREJO O, ORTEGA M, PEREA M, NOGUÉ S. Fallo multiorgánico asociado al consumo de éxtasis. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 108-109.
54. BALANZÓ X, RAFEL J, DE LA TORRE R, CAMÍ J. Intoxicación aguda mortal por metilendioxianfetamina. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 718.
55. ANDREU V, MAS A, BRUGUERA M, SALMERÓN JM, MORENO V, NOGUÉ S et al. Ecstasy: A common cause of severe acute hepatotoxicity *J Hepatology* 1998;29: 394-397.
56. NUÑEZ O, BAÑARES R, BARRIO J, MENCHEN L, DIEGO A, SALINERO E et al. Variabilidad de la

- expresión clínica de la hepatotoxicidad por éxtasis. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25:497-500.
57. ZVOSEC DL, SMIT SH, MCCUTCHEON R, SPILLANE J, HALL BJ, PEACOCK EA. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Eng J Med* 2001; 344: 87-94.
 58. DUEÑAS A. Ácido gamma-hidroxibutírico o "éxtasis líquido" ¿La intoxicación que viene? *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 458-460.
 59. ESPINOSA G, MIRÓ O, NOGUÉ S, TO-FIGUERAS J, SANCHEZ M, COLL-VINENT B. Intoxicación por éxtasis líquido: estudio de 22 casos. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 56-58.
 60. SCHWARTZ RH, MILTEER R, LEBEAU M. Drug-facilitated sexual assault ("date rape"). *South Med J* 2000; 93: 558-561.
 61. MIRÓ O, NOGUÉ S, ESPINOSA G, TO J, SÁNCHEZ M. Trends in illicit drug emergencies: the emerging role of gamma-hydroxybutyrate. *Clin Toxicol* 2002; 40: 129-135.
 62. TIMBY N, ERIKSSON A, BOSTRÖM K. Gamma-hydroxybutyrate-associated deaths. *Am J Med* 2000; 108: 518-519.
 63. CALDICOTT GE, KUHN M. Gamma-hydroxybutyrate overdose and physostigmine; teaching new tricks to an old drug? *Ann Emerg Med* 2001; 37: 99-102.
 64. GRAEME KA. New drugs of abuse. *Emerg Med Clin North America* 2000; 18: 625-636.
 65. GAULIER JM, CANAL M, PRADELLE JL, MARQUET P, LACHATRE G. Nouvelles drogues dans les "rave parties": ketamine et prolintane. *Acta Clin Belg Suppl* 2002; 1: 41-46.
 66. GILL JR, STAJIC M. Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York city. *J Forensic Sci* 2000; 45: 655-658.
 67. TOUW M. The religious and medicinal uses of cannabis in China, India and Tibet. *J Psychoactive Drugs* 1981; 13: 23-34.
 68. BRUNNER T F. Marijuana in ancient Greece and Rome. The literary evidence. *Bull Hist Med* 1973; 47: 344-348.
 69. MOREAU JJ. Hashish and mental illness. Raven Press. New York. Traducción del original publicado en francés en 1845; 1973.
 70. WALLER CW. Chemistry of marihuana. *Pharmacol. Rev.* 1971; 23: 265-271.
 71. JÄRBE TUC, MATHIS DA. Dissociative and discriminative stimulus functions of cannabinoids/cannabimimetics. *Biochemi and Physiol Substance Abuse*, 1992; 4: 459-524, Boca Ratón, CRC Press
 72. MUNRO S, THOMAS KL, ABUA SHAAR M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365: 61-65.
 73. WIDMAN M, AGURELL S, EHRNEBO M, JONES G. Binding of (+) and (-) Δ^1 -THC and (-)-7-hydroxy- Δ^1 THC to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26: 914-916.
 74. DEVANE WA, DISARZ FA 3rd, JOHNSON MR, HELVIN SL, HOWLETT AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34: 605-613.
 75. DEVANE WA, HANUS L, BRENER A, PERTWEEF RG, STEVENSON LA, GRIFFIN G et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
 76. PERTWEE RG. Evidence for the presence of CB1 cannabinoid receptors on peripheral neurones and for the existence of neural non-CB1 cannabinoid receptors. *Life Sci* 1999; 65: 597-605.
 77. MANZANARES J CORCHERO J, ROMERO J FERNÁNDEZ RUIZ JS, RAMOS JA, FUENTE JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 287-294.
 78. DOBIN RE, KLEIMAN M. Marijuana as antiemetic medicine: a survey of oncologist experience and attitudes. *J Clin Oncology* 1991: 1314-1319.
 79. CONSROE P. Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. En: *Marijuana/Cannabinoids. Neurobiology and Neurophysiology* (Eds. Murpy, Bartke), Sandyk 1992; 459-524, Boca Raton: CRC Press.
 80. SKAPER SD, BURIANI A, DAL-TOSO R, PETRILLI L, ROMANELLO S, FACCI L et al. The aliamide palmitoylethandamide and cannabinoids, dot not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigms of excitotoxic death in cerebellar granule neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3984-3989.
 81. MATHEW RJ, WILSON WH, HUMPHREYS D, LOWE JV, WEITHE KE. Depersonalization after marijuana smoking. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 431-441.
 82. WALSH GW, MANN RE. On the high road: driving under the influence of cannabis in Ontario. *Can J Public Health* 1999; 90: 260-263.
 83. SOLOWI N, STEPENS RS, ROTTMAN RA, BABOR T, KALDDEN R, MILLER M et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123-1131.
 84. DISDIER P, SWIADER, JOUGLARD J, PIQUET P, CHRISTISES C, MOULIN G et al. Cannabis induced arthritis vs. leo Buerger disease. *Nosologic dis-*

- cussion a propos of two new cases. *Presse Med.* 1999; 16 28: 71-74.
85. MASSET D, BOURDON JH, ARDITTI DJASE J, JOUGLARD J. Impact of Δ^9 -THC and its metabolites on the immune system. *Acta Clin Belg Suppl* 1999; 1: 39-43.
86. HANEY M, WARD AS, COMER 50, FOLTIN RW, FISCHMAN MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 1999; 141: 395-402.
87. HANEY M, WARD AS, COMER 50, FOLTIN RW, FISCHMAN MW. Abstinence symptoms following oral THC administration in humans. *Psychopharmacology (Berl.)* 1999 141:385-394.
88. UNGERLEIDER JT, Pechnick RN. Alucinógenos. En: Galanter M., Cléber H. (Eds.) *Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias de la American Psychiatric Press.* Masson, 1997; 141-147.
89. WEISS RD, GREENFIEL SF, MIRIN SM. Intoxicación y síndromes de abstinencia. En: Hyman SE, Tesar GE (eds.). *Urgencias psiquiátricas* 3ª edición. Masson 1996; 319-334.
90. GARCÍA ROLLÁN, M. 1999. El caso especial de los hongos alucinógenos dentro del artículo "Conservación de la biodiversidad de hongos superiores y control de la recogida de setas y trufas". Sociedad Micológica de Madrid, Real Jardín Botánico. Madrid.
91. GÓMEZ URRUTIA, J.. Colección Carteles: Setas de nuestro entorno. Confusiones y diferencias. S.C.N. Gorosti en colaboración con el Servicio Navarro de Salud. Pamplona, 2001.
92. GARCÍA BONA L.M. *Catalogo micológico de Navarra 2000.* Monografía de la S.C.N. Gorosti. Pamplona. 2000.