

ALUCINÓGENOS

UNA VISIÓN BIOQUÍMICA,
CLÍNICA Y DE LABORATORIO

Dirigido por
Benjamín Climent Diaz
Fernando Alonso Ecenarro
Salvador Ventura Pedret

FINANCIADO POR



SECRETARÍA DE ESTADO
DE SANIDAD
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

EDITA

SOCIDROGALCOHOL
Sociedad Científica Española
de Estudios sobre el Alcohol,
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías



ALUCINÓGENOS

UNA VISIÓN BIOQUÍMICA, CLÍNICA Y DE LABORATORIO

Dirigido por
Benjamín Climent Diaz
Fernando Alonso Ecenarro
Salvador Ventura Pedret

Las opiniones vertidas en este documento no son necesariamente las de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas o las del Ministerio de Sanidad.

FINANCIADO POR



SECRETARÍA DE ESTADO
DE SANIDAD

DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

EDITA

SOCIDROGALCOHOL

Sociedad Científica Española
de Estudios sobre el Alcohol,
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías



ISBN: 978-84-123476-6-1

© Socidrogalcohol

Maquetación: Martín Gràfic

ADVERTENCIA

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

JUSTIFICACIÓN DE LA REALIZACIÓN DE LA MONOGRAFÍA

La actual problemática generada por el consumo creciente de drogas recreativas, obliga a que los profesionales tanto del laboratorio como los clínicos dispongan de un manual práctico que integre la cuestión en todos sus ámbitos de acción.

RESUMEN EXPLICATIVO DE LA MONOGRAFÍA

Los alucinógenos han sido unos inseparables compañeros desde el inicio de la historia de la Humanidad. Aquellos pitecántropos que, yendo por la sabana africana tras las manadas de búfalos, ingerían *Psilocibe cubensis* como complemento de su dieta, siendo esta ingesta origen de la teoría de que la psilocibina que contenían contribuyó al desarrollo de su cerebro (Terence Mackenna, El Mono dopado). Más adelante podemos observar que en todas las civilizaciones la presencia de alucinógenos era una constante en la cultura. El “*soma*” de los rituales védicos en la cultura hindú, o los misterios Eleusinos en Grecia son una clara muestra de ello. Unas veces adorados y en los últimos siglos perseguido su consumo, volvieron a la palestra de las noticias en los años 60 con la eclosión del movimiento hippie hasta que en 1970 en el congreso de Viena en 1971 se prohibió su uso e investigación en el campo sanitario. A partir del año 2000 se reconsideró esta postura, volviéndose a investigar la aplicación terapéutica de la psilocibina. La realidad actual es que el consumo de alucinógenos entre adolescentes oscila entre un 4,5 a un 1,8 % el cual se debe considerar dentro de una familia mucho más amplia de sustancias en las que se consigue la misma finalidad por lo que el consumo en adultos de 15 a 64 años es de 5,5% de alucinógenos, 3,5% de setas mágicas que, unido a otras drogas recreativas, pueden constituir un 15% del consumo entre la población según datos concernientes a 2019 del Observatorio Español sobre Drogas. El objetivo es proporcionar un manual que integre el conocimiento psiquiátrico, bioquímico, clínico y de laboratorio como herramienta necesaria en el ámbito de la práctica asistencial.

ÍNDICE DE AUTORES (POR ORDEN ALFABÉTICO)

Fernando Alonso Ecenarro

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Toxicología Clínica, Hospital de Manises. Valencia.
Fundación Española de Toxicología Clínica (FETOC)
SOCIDROGALCOHOL, SEMI
Valencia

Alba Alonso Llorente

Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario Arnau de Vilanova
IRBLleida, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida Fundació Dr. Pifarre
Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica (SEQC)
Lleida

María Bernal Morillo

Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario Arnau de Vilanova
IRBLleida, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida Fundació Dr. Pifarre
Comisión de Monitorización de Fármacos y Toxicología Clínica (SEQC)
Lleida

Guillermo Burillo Putze

Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Canarias.
Universidad de la Laguna, La Laguna
Fundación Española de Toxicología Clínica (FETOC)
SEMES, AETOX
Tenerife

Francesc Campos Barreda

Servei de Laboratoris Clínic.
Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí
Sabadell

Andrea Catalán Redón

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Toxicología Clínica.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia
Valencia

Benjamín Climent Díaz

Servicio de Medicina Interna. Unidad de Toxicología Clínica.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
Fundación Española de Toxicología Clínica (FETOC)
SOCIDROGALCOHOL
SEMES, AETOX, SEMI
Valencia

Luis Alberto Henríquez Hernández

Unidad de Toxicología, Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Asociación Científica Psicodélica
Islas Canarias, España

Miguel Galicia Paredes

Servicio de Urgencias. Hospital Clínic IDIBAPS (Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer)
SEMESTox, SoCMUETox, FETOC
Barcelona

Bernardino González de la Presa

Laboratorio Core. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular.
Hospital Clínic.
Barcelona

ÍNDICE DE AUTORES (POR ORDEN ALFABÉTICO)

Daniel Gutiérrez Delicado

Facultativo del Servicio de Drogas.
Departamento de Madrid.
Instituto Nacional de Toxicología y
Ciencias Forenses.
Madrid

Victoria Lobo Antuña

Servicio de Medicina Interna. Unidad de
Toxicología Clínica.
Consorcio Hospital General
Universitario de Valencia
Valencia

Marina Parra Robert

Sección de Farmacología y Toxicología.
Servicio de Bioquímica y Genética
Molecular. Centro de Diagnóstico
Biomédico. Hospital Clínic. Barcelona.
IDIBAPS / Universitat de Barcelona
SEQC
Barcelona

Oscar Quintela Jorge

Profesor Asociado de la Universidad
Complutense de Madrid. Departamento
de Medicina Legal, Psiquiatría y
Patología.
Madrid

María Rodríguez García

Facultativa especialista. Servicio de
Bioquímica y Genética Molecular.
Centro Diagnóstico Biomédico.
Hospital Clínic.
Barcelona

José Carlos Rodríguez Matas

Facultativo del Servicio de Drogas.
Departamento de Madrid. Instituto
Nacional de Toxicología y Ciencias
Forenses.
Madrid

María Esther Solé Llop

Servicio Bioquímica Clínica. Hospital de
Alcañiz. Teruel.
SEQC. AEBM.
Teruel

Elena Togores Pérez

Facultativo Bioquímica Clínica. Servicio
de Análisis Clínicos.
Laboratorio Abacid, Hospital HM
Modelo. A Coruña.
A Coruña

Victoria Vega Toribio

Sección de Farmacología y Toxicología.
Área de Bioquímica Especial.
Laboratori Clínic Hospital Universitari
de Bellvitge.
L`Hospitalet de Llobregat.
Barcelona

Salvador Ventura Pedret

Facultativo emérito. Laboratori Clínic
Hospital Universitari de Bellvitge
Sociedad Española de Medicina del
Laboratorio, Societat Catalana de
Micología
Barcelona

ÍNDICE

I. PRÓLOGO

9 INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

II. PRINCIPALES ALUCINÓGENOS

PSICODÉLICOS

17 CAPÍTULO 1: SEROTONINÉRGICOS

Francesc Campos Barreda, Esther Solé Llop, Salvador Ventura Pedret

27 CAPÍTULO 2: ÍNDOLES / TRIPTAMINAS PSILOCIBINA

Andrea Catalán Redón, Fernando Alonso Ecenarro,
Guillermo Burillo Putze, Benjamín Climent Díaz

35 CAPÍTULO 3: ERGOLINAS (CONVOLVULACEAE)

Esther Solé Llop, Victoria Vega Toribio, Salvador Ventura Pedret

49 CAPÍTULO 4: LISERGAMIDAS

Luis Alberto Henríquez Hernández, Guillermo Burillo Putze,
Fernando Alonso Ecenarro, Victoria Lobo Antuña, Benjamín Climent Díaz

63 CAPÍTULO 5: BETA-CARBOLINAS

Victoria Lobo Antuña, Guillermo Burillo Putze,
Fernando Alonso Ecenarro, Benjamín Climent Díaz

73 CAPÍTULO 6: TRIPTAMINAS SUSTITUIDAS DE MANERA COMPLEJA (IBOGAÍNA)

Andrea Catalán Redón, Miguel Galicia Paredes,
Fernando Alonso Ecenarro, Guillermo Burillo Putze

81 CAPÍTULO 7: FENETILAMINAS

Victoria lobo Antuña, Fernando Alonso Ecenarro,
Miguel Galicia Paredes, Guillermo Burillo Putze, Benjamín Climent Díaz

EMPATÓGENOS - ENTACTÓGENOS

95 CAPÍTULO 1: METILENDIOXIFENETILAMINAS SUSTITUIDAS AGENTES LIBERADORES DE SEROTONINA)

María Rodríguez García, Marina Parra Robert

101 CAPÍTULO 2: CANNABINOIDEÉRGICOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES CB-1 O PSICODÉLICOS ATÍPICOS)

Guillermo Burillo Putze, Fernando Alonso Ecenarro, Victoria Vega Toribio,
Miguel Galicia Paredes, Benjamín Climent Díaz

DISOCIATIVOS

115 CAPÍTULO 1: ANTIGLUTAMATÉRGICOS (ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA O DISOCIATIVOS CLÁSICOS)

Marina Parra Robert, María Rodríguez García

125 CAPÍTULO 2: OPIÁCEOS (AGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES O DISOCIATIVOS ATÍPICOS)

María Bernal Morillo, Alba Alonso Llorente, Benjamín Climent Díaz

DELIRANTES

141 CAPÍTULO 1: ANTICOLINÉRGICOS (ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS DE ACETILCOLINA O DELIRANTES CLÁSICOS)

Francesc Campos Barreda, Salvador Ventura Pedret

151 CAPÍTULO 2: GABAÉRGICOS (AGONISTAS DEL RECEPTOR GABA A Y MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR GABA A, HIPNÓTICOS O DELIRANTES ATÍPICOS)

María Bernal Morillo, Alba Alonso Lorente, Elena Togores Pérez

III. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

173 CAPÍTULO 1: DIAGNÓSTICO CLÍNICO. TOXÍNDROMES

Fernando Alonso Ecenarro, Guillermo Burillo Putze, Miguel Galicia Paredes, Benjamín Climent Díaz

181 CAPÍTULO 2: ESTUDIO DE LAS SUSTANCIAS ALUCINÓGENAS EN EL LABORATORIO FORENSE

Óscar Quíntela Jorge, Daniel Gutiérrez Delicado, José Carlos Rodríguez Matas

219 CAPÍTULO 3: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CLÍNICO

Victoria Vega Toribio, Marina Parra Robert, Bernardino González de la Presa, María Rodríguez García

255 CAPÍTULO 4: TRATAMIENTO EN INTOXICACIONES

Fernando Alonso Ecenarro, Guillermo Burillo Putze, Benjamín Climent Díaz, Miguel Galicia Paredes, Luis Alberto Henríquez Hernández

PRÓLOGO

INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Donde brilla la luz inextinguible, el mundo donde fue puesto el sol, en ese mundo inmortal e inmarcesible, oh Purificador, colócame. Oh gota de Soma... donde está encerrado el Cielo, donde están estas aguas jóvenes, allí me hacen inmortal... donde los mundos están hechos de luz, allí me hacen inmortal. Oh gota de Soma, fluye por Indra.
(Rig Veda 9.113.7-9)

Corría el año 1933 cuando el teniente francés Brenans, realizando un reconocimiento policial, penetró en un cañón de la meseta conocida como Tassili-n-Ajjer. “Eché inmediatamente el pie a tierra, parecía estar soñando, pues ante sus ojos se desplegaban imágenes profundamente hendidas en la roca; un espectáculo sorprendente en este corredor calcinado por el sol y abrumado bajo el espeso silencio de los países desérticos, allí donde la vida humana había desaparecido hace siglos.” Así describía el arqueólogo Henri Lhote el descubrimiento de los dibujos rupestres del Tassili.

Entre las imágenes que más llaman la atención, son las figuras danzantes de Tin Taffarift dentro de este parque nacional situado al sur de Argelia. En ellas, se ven dos hombres ataviados con unos extraños sombreros imitando un hongo. Cada uno de ellos sostienen una seta y lo más curioso; de este salen unas líneas discontinuas uniendo estas con el sombrero. Por muy enigmática que parezcan las figuras, su lenguaje está claro, literalmente nos da el siguiente mensaje: “la seta se va a la cabeza”, está claro, es la representación de una preescritura muy antigua. Posiblemente muestra una escena habitual desde los orígenes de la humanidad; el chaman en un ritual iniciático se sitúa como intermediario entre el mundo de los vivos y el de los espíritus; mejor dicho: el mundo real, palpable y el invisible, el de los espectros, el de las ideaciones en general. La cura de los males espirituales del hombre ha estado en manos de estos personajes, mitad brujos mitad sanadores, pero sobre todo expertos en las dolencias del alma (1).

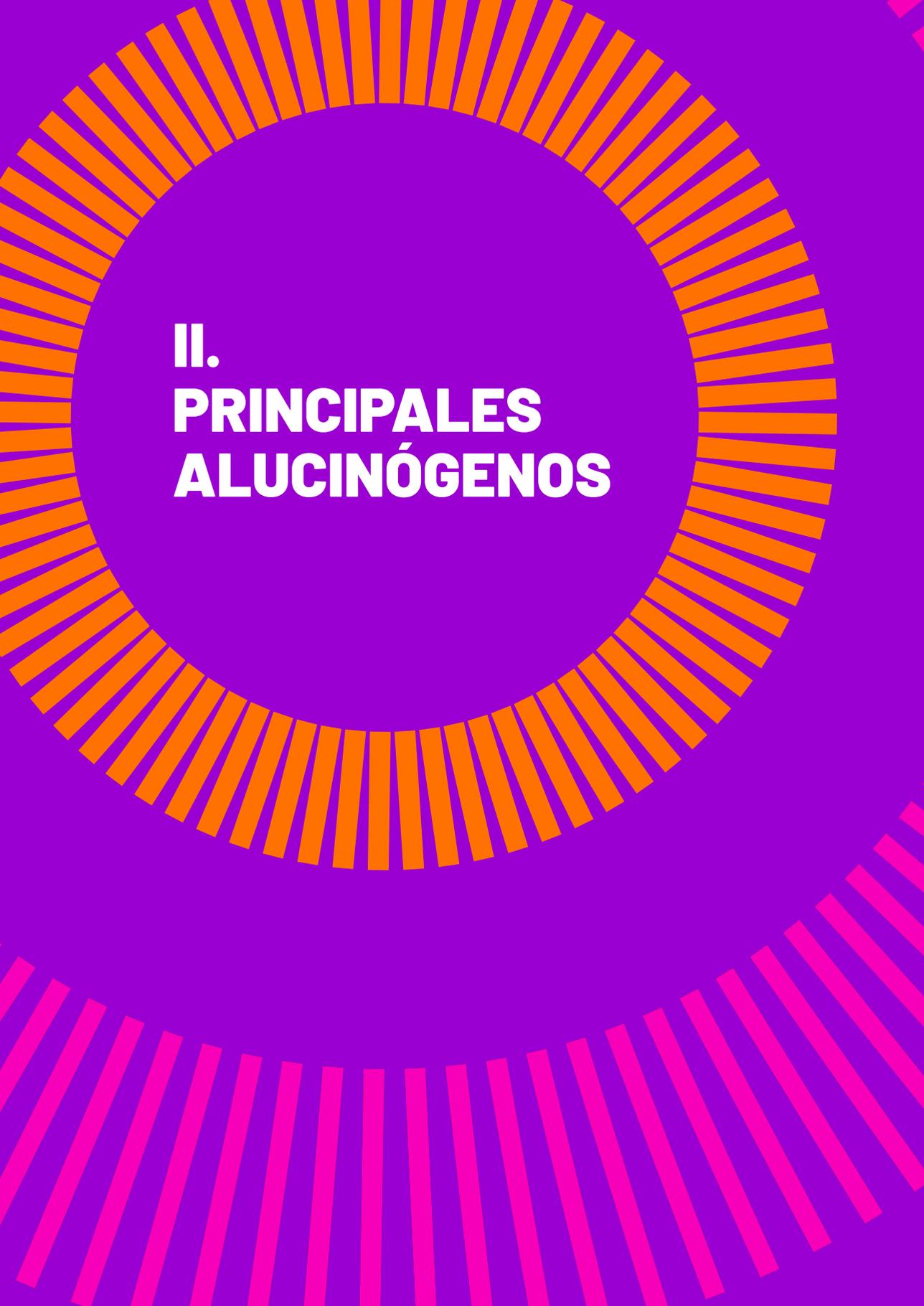
Siglos más tarde, en el Egipto de los faraones, el consumo de setas alucinógenas es monopolio del faraón; en el papiro de Ani, escrito durante la dinastía XIX se advierte, bajo pena de muerte, la exclusividad del consumo de setas alucinógenas por parte del faraón, en realidad un chaman reconvertido a político (2). Un dato aparte a tener en cuenta, es el monopolio del comercio de setas por Zebulón e Isacar, conocidos hermanos del José bíblico, según los restos arqueológicos encontrados en Tell el Daba durante 2017 y la bula hallada en el mismo palacio durante las excavaciones (3). En el Indostán durante la misma época se escribe una joya de la literatura universal, los vedas; en ellos se hace referencia a una sustancia, el soma; este elixir mágico embelesará siglos más tarde a escritores como Aldous Huxley en su “Mundo Feliz” (4,5). En roma y la Grecia clásica, en los misterios de Eleusis usan narcóticos para la catarsis de sus participantes. Un dato curioso; en aquel tiempo y en aquellos lares, el vino se diluía en agua a una cuarta parte para no tener los efectos “embriagantes” de las yerbas añadidas a la bebida (6). Desde entonces, han pasado miles de años; nuestra civilización ha sacado de contexto el uso tradicional que las culturas ancestrales hacían de estas sustancias enteógenas, relegándolas a un uso mayoritariamente lúdico olvidando las consecuencias de su consumo generalizado. A mediados del siglo XIX en las urbes del mundo occidental proliferan los barrios chinos, famosos, por acoger numerosos fumaderos de opio regentados por individuos originarios de Celeste Imperio (7,8). Estos lugares llegaron a ser el germen de una epidemia en todo el orbe incluso siendo causa de conflictos como las famosas “guerras del opio”. No obstante, la conciencia de abuso de sustancias como enfermedad solo afloraba en casos extremos. Valga decir, como ejemplo, la muerte de los químicos, Emil Fischer i Josef von Mering descubridores del veronal, ambos se volvieron adictos a esta sustancia muriendo por sobredosis (9); aun así, a principios del siglo XX había grandes expectativas en las nuevas drogas; solo cabe recordar el tratado de Sigmund Freud “Uber coca” ensalzando las propiedades de la cocaína (10). Las dos guerras mundiales favorecieron la proliferación de estupefacientes. A mediados de los años 50 del siglo pasado se introdujo la LSD en el tratamiento de algunos trastornos psiquiátricos, bajo el nombre comercial de “Delysid”; esta sustancia junto a la psilocibina, peyote y cannabis se difundieron para consumo recreativo en la época del movimiento contracultural e incidiendo de manera significativa en la juventud estadounidense y, por ende, en la europea. Es importante recalcar la confusión terminológica aparecida en aquel momento; estas drogas, en cuanto a uso terapéutico, se podrían aceptar para ellas el término “psicodélicos” es decir, sustancias usadas para proyectar el mundo interior de la psique con fines terapéuticos. Sin embargo, el término se difuminó con el uso recreativo de ellas conllevando una consecuencia nefasta; favoreció, de manera indirecta, el uso de otros estupefacientes de gran poder adictivo. Como consecuencia de ello, el consumo de drogas es una auténtica plaga en las sociedades tanto desarrolladas como en los países en vías de desarrollo.

Actualmente, los últimos informes del Observatorio Español Sobre Drogas, sitúa el consumo de los enteógenos alrededor de un escaso 1,5 %, sin embargo, si incluimos todas las drogas dentro de esta clasificación, se observa un auténtico reto para las autoridades sanitarias (11). Esta tarea solo puede ser sobrellevada, si los diversos profesionales de la salud relacionados con estas sustancias, pueden comprender todos los aspectos, desde el bioquímico hasta el psiquiátrico pasando, obviamente, por los campos toxicológico, forense y de laboratorio clínico. Esta monografía, compendio de todos los aspectos relacionados con los alucinógenos tiene como objetivo ser al mismo tiempo un manual práctico y a la vez ofrecer una visión clara y enjundiosa del mundo de los alucinógenos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Josep María Fericgla La seta y la génesis de las culturas. Gnomos y duendes: ámbitos culturales forjados por la Amanita muscaria Colección: El Pedrís, 18 DIBA: 398 Hacer MZ ISBN: 84-85-403-88.
2. Stephen R. Berlant, The entheomycological origin of Egyptian crowns and the esoteric underpinnings of Egyptian religion., *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 102, Issue 2, 2005.
3. Benjamin Stanhope First Temple Hebrew Seals And Bullae Identifying Biblical Persons: A Study Of Their Iconographic And Historical Significance A THESIS submitted to the faculty of the Asien-Afrika-Institut in the department of the Humanities in partial fulfillment of the requirements for the degree of MASTER OF ARTS in Manuskriptkulturen Universität Hamburg The Centre for the Study of Manuscript Cultures Summer 2019
4. Dann away F. Thunder among the pines: defining a pan-Asian soma. *J Psychoactive Drugs*. 2009 Mar ;41(1) :67-84. doi: 10.1080/02791072.2009.10400676. PMID: 19455911.
5. Levitt, S. H. (2011). New Considerations Regarding the Identity of Vedic sóma as the Mushroom Fly-Agaric. *Studia Orientalia Electronica*, 111, 105–118. Retrieved from historia-general-de-las-drogas-escohotado.pdf
6. Escotado, 1998. ©. Alianza Editorial, S.A., Madrid, 1989, 1990, 1992, 1994, 1995, 1996. 1998
7. Página web: <https://sobremesa.es/archive/611/chinatown-neo-yorkino-la-marca-de-oriente>
8. Página web: <https://barcelonasecreta.com/fumaderos-opio>
9. F. López-Muñoz, C. Alamo, R. Ucha-Udabe E. Cuenca El papel histórico de los barbitúricos en las “curas de sueño” de los trastornos psicóticos y maníacos *Psiquiatría Biológica* Vol. 11. Núm. 6. páginas 242-251 (noviembre 2004)
10. Rojas-Jara, Claudio. (2018). Los escritos de Freud sobre la cocaína (1884-1887): sujeto, objeto y contexto. *Revista de psicología (Santiago)*, 27(2), 145-161. <https://dx.doi.org/10.5354/0719-0581.2019.52305>
11. Plan nacional sobre drogas Gobierno de España <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/home.html>



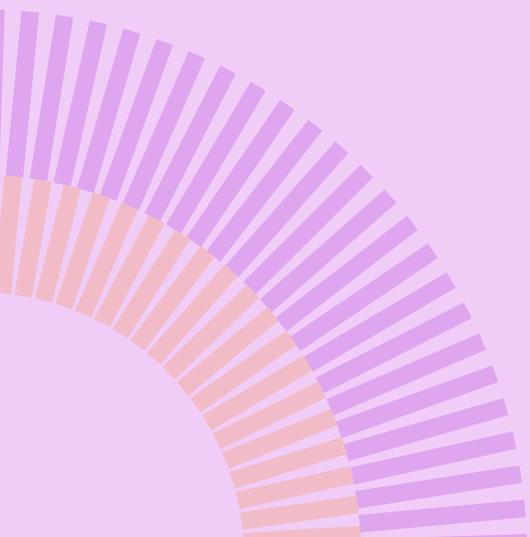


II. PRINCIPALES ALUCINÓGENOS



PSICODÉLICOS →

1. SEROTONINÉRGICOS
 2. ÍNDOLES / TRIPTAMINAS PSILOCIBINA
 3. ERGOLINAS (CONVOLVULACEAE)
 4. LISERGAMIDAS
 5. BETA-CARBOLINAS
 6. TRIPTAMINAS SUSTITUIDAS DE MANERA COMPLEJA (IBOGAÍNA)
 7. FENETILAMINAS
- 



SEROTONINÉRGICOS

Francesc Campos Barreda

Esther Solé Llop

Salvador Ventura Pedret

1. GENERALIDADES

El receptor 5-HT_{2A} de los mamíferos, pertenece a la familia de receptores de la serotonina. Es un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) (1). La 5-HT_{2A} es el principal subtipo de receptor excitatorio entre las GPCR para serotonina, aunque también puede tener un efecto inhibitorio en ciertas áreas como la corteza visual y la corteza orbito frontal (2). Este receptor se hizo notorio por primera vez, por su importancia como blanco de drogas psicodélicas serotoninérgicas como el LSD.

La activación del receptor 5-HT_{2A} es necesaria para los efectos de los psicodélicos “clásicos” como LSD, psilocina y mescalina, actuando estos como agonistas totales o parciales en este receptor, y representando las tres clases principales de agonistas 5-HT_{2A}, las ergolínicas, las triptaminas y las fenetilaminas, respectivamente. Se ha desarrollado una familia muy grande de derivados de estas tres clases (3). Se cree que los agonistas que actúan en los receptores 5-HT_{2A}, localizados en las dendritas apicales de las células piramidales dentro de las regiones de la corteza prefrontal, median la actividad alucinógena. Los hallazgos más recientes revelan que los efectos psicoactivos de los psicodélicos clásicos están mediados por el receptor heterodímero 5-HT_{2A}-mGlu₂ y no por los receptores monoméricos 5-HT_{2A} (4,5). Los agonistas mejoran la dopamina en la corteza prefrontal, por consiguiente, mejoran la memoria y juegan un papel activo en la atención y el aprendizaje (6).

La mescalina es excepcional entre los alucinógenos clásicos debido a su largo historial de uso. Así, la forma preferida de consumo es a través de las puntas o “botones” secadas del cactus peyote *Lophophora williamsii* (**Imagen 1**)



Imagen 1. *Lophophora williamsii*

Foto de Wikipedia (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peyote_Cactus.jpg)

sobre todo en América del Norte. Allí han sido encontrados restos en un yacimiento arqueológico en el suroeste de Texas que datan entre 5800 y 6000 años antes de nuestra era (8-10). Otros restos que datan de 6200–6800 a.C. han sido hallados en una cueva en el norte de Perú (11) donde se constata el uso del peyote y la wachuma. Es razonable asumir que estos cactus fueron reconocidos como psicodélicos y empleados como tal por estos pueblos.

El uso actual de la mescalina pura, ya sea aislada de fuentes o sintetizada en el laboratorio, parece ser poco frecuente, posiblemente debido a las dosis relativamente altas requeridas para lograr una experiencia psicodélica completa (11). Por el contrario, la ingestión de botones de peyote o brebajes de wachuma (San Pedro) es común en algunas culturas y subculturas y parece ser que está creciendo en rango geográfico y popularidad (12). A partir de 1880 se reactivó su uso con “un nuevo tipo de ceremonia del peyote” inaugurada por los pueblos kiowa y comanche. Esta religión, originada entre ellos e incorporada legalmente en los Estados Unidos en 1920 como Iglesia Nativa Americana, se ha extendido y desde entonces ha llegado por lo menos hasta Saskatchewan, Canadá (11). Por otra parte, la wachuma estaba representada en utensilios de diferentes culturas preincaicas en casi toda la costa del actual Perú, pero después de la invasión española, su uso se volvió restringido a curanderos en el norte de ese país (11). Sin embargo, desde mediados del siglo XX, se extendió al sur de Perú, Bolivia

y Chile tanto para psicoterapia como para fines recreativos. Por su valor ornamental, su facilidad de cultivo y rápido crecimiento, *T. pachanoi* es ahora bastante común desde Ecuador hasta el centro de Chile y se puede comercializar como planta de interior o de jardín en los Estados Unidos y Europa. El interés científico por el peyote se despertó en la segunda mitad del siglo el siglo XIX, tras la publicación de artículos de prensa como uno en el California Democrat (9 de febrero de 1894) que describe el uso de un cactus como estupefaciente por los Kiowas y otras tribus nativas americanas (11). Haciendo una breve sinopsis, cabe decir que la mescalina se encuentra naturalmente en algunos miembros de la familia de plantas *Cactaceae*, como el cactus peyote de América del Norte (*Lophophora williamsii*), el cactus San Pedro de América del Sur (en alusión al papel de San Pedro como guardián del cielo) el cactus *Echinopsis pachanoi* syn. *Trichocereus pachanoi*, el cactus antorcha peruano (*Echinopsis peruviana* syn. *Trichocereus peruvianus*), el cactus antorcha boliviano (*Echinopsis lageniformis* syn. *Trichocereus bridgesii*) y *Pereskia aculeata*. También se encuentra en pequeñas cantidades en ciertos miembros de la familia *Fabaceae* (frijol), incluida *Acacia berlandieri*. Se utilizan en ceremonias el *Trichocereus peruvianus* y *Trichocereus bridgesii*, ambos comúnmente conocidos como wachuma, aunque con menos frecuencia en comparación con el *Lophophora williamsii* y el *Trichocereus pachanoi*. Otro cactus que contiene mescalina, el *Pelecypora aselliformis*, es llamado “peyotillo” por los nativos americanos, o “peyote pequeño”, ya que es más pequeño que el peyote normal (13).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

Su nombre sistemático es 2-(3,4,5-trimetoxifenil) etanamina, pero también es conocida como 3,4,5-trimetoxi-β-feniletilamina (**Figura 1**). La mescalina estructuralmente consiste en tres grupos metóxido unidos a un anillo bencénico en las posiciones 3,4, y 5, además de una cadena lateral alifática con un grupo amino (14). La mescalina es el representante más significativo de las feniletilaminas (14).

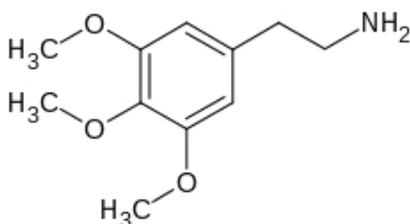


Figura 1. Estructura química de la mescalina

2.1 Metabolismo de la mescalina

Los estudios in vivo sobre el metabolismo de la mescalina han demostrado que una gran parte de la mescalina se combina con las proteínas hepáticas y cantidades variables se excretan sin cambios o como ácido 3,4,5-trimetoxifeniacético desaminado oxidativamente (15), Harley-Mason et al. aislaron ácido 3,4-dihidroxi-5-metoxifenilacético de la orina humana después de la ingestión de mescalina (15), Ratcliffe y Smith encontraron 3,4-dimetoxi-5-hidroxifenetilamina como un metabolito menor de la mescalina en humanos (16).

En la mayoría de los casos, los productos aislados son el resultado de la oxidación de la cadena lateral, predominantemente el ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético y, en menor medida, el precursor del aldehído correspondiente (17). La tasa de desmetilación es lenta (16), como también se señala en otro apartado. Los datos sugieren que la mescalina puede convertirse en alguna otra sustancia que es directamente responsable de los efectos sobre el sistema nervioso central (16).

2.2 Absorción, distribución y excreción

La mescalina se administra principalmente por vía oral, pero también se puede fumar e insuflar. Las tabletas que contienen mescalina generalmente se ingieren o, más comúnmente, los botones de cactus se mastican o se usan para preparar infusiones (es decir, té de cactus, peyote). Por esta vía se administran dosis que oscilan habitualmente entre 200 y 400 mg de sulfato de mescalina o entre 178 y 356 mg de clorhidrato de mescalina, siendo la cantidad media contenida en 3 a 6 yemas de peyote o aproximadamente entre 10 y 20 g de la planta del peyote seco (13). Sin embargo, las concentraciones de los compuestos dependen en gran medida de la especie, las condiciones geoclimáticas y de desarrollo, la edad del cactus, la parte cosechada, entre otros factores, lo que dificulta la estimación precisa de las dosis sin la extracción previa de mescalina (18).

Con el objetivo de potenciar los efectos psicodélicos del peyote, los participantes de las ceremonias religiosas suelen ayunar para aumentar la absorción gastrointestinal de la droga. La mescalina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (19). Un gran porcentaje de la dosis de mescalina se distribuye a riñones e hígado, y se combina con proteínas hepáticas retrasando su concentración en sangre, aumentando su vida media y retrasando la aparición de los efectos (13). De hecho, varios estudios reportaron la detección de mayores cantidades de mescalina en el hígado, riñón, cerebro y sangre (13). La mescalina tiene una baja solubilidad en lípidos y, por lo tanto, una baja capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, siendo necesarias dosis más altas para producir efectos similares a los causados por otros alucinógenos (20). En conse-

cuencia, el LSD es aproximadamente 2000 veces más potente que la mescalina para producir un estado alterado de conciencia (21). Por lo general, los efectos aparecen dentro de los 30 minutos “per os”, el efecto pico psicodélico ocurre después de 2 horas y desaparece después de 10-12 horas (13, 22). El pico de los efectos no coincide con el pico de concentración de mescalina en el cerebro, lo que sugiere que la mescalina se bioactiva para producir el efecto máximo. La vida media de la mescalina ingerida en humanos es de unas 6 horas (23), después de la administración oral de mescalina el 81,4 % se elimina sin cambios en la orina dentro de la primera hora y el 13,2 % de la dosis se excreta como ácido 3,4,5-trimetoxifenilacético (TMPA), con aumento de la eliminación de este metabolito en el transcurso del tiempo. En consecuencia, el 87 % del TMPA se excreta dentro de las primeras 24 horas y el 96 % dentro de las 48 horas (23). Otros estudios también demostraron que la mescalina se excreta principalmente en la orina, principalmente en forma inalterada (28-58 %) y el resto como TMPA (16). Se han identificado otros metabolitos menores en la orina humana como N-acetil-3,4-dimetoxi-5-hidroxifeniletilamina, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, 3,4-dimetoxi-5-hidroxifeniletilamina y 3,4-dihidroxi-5-metoxifenacetilglutamina (20).

El metabolito menor 3,4-dihidroxi-5-metoxifenetilamina es metilado a 3,5-dimetoxi-4-hidroxifenetilamina por la catecolamina O-metiltransferasa (COMT), y una cantidad muy pequeña de 3,4,5-trimetoxibenzoico, se identificó más tarde como un metabolito urinario adicional (13).

2.3 Farmacodinámica

Las dosis bajas de mescalina disminuyen los niveles cerebrales de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), el principal metabolito de la serotonina, mientras que las dosis altas aumentan el 5-HIAA cerebral (13). De acuerdo con este efecto de dosis altas, se ha constatado que la mescalina aumenta la liberación o la recaptación de serotonina. Dado que la mescalina posee un resto de feniletilamina y, por lo tanto, es un análogo estructural de la anfetamina, un agente liberador de dopamina prototípico (24). También se ha documentado la actividad dopaminérgica, pero probablemente sea una influencia modesta (13). No hay evidencia para apoyar la adicción y la dependencia a la mescalina (25). Se ha descrito tolerancia cruzada de la mescalina con otras drogas serotoninérgicas como el LSD y la psilocibina en humanos y otros animales (26); la tolerancia a la mescalina se desarrolla después de unos días de consumo, pero la sensibilidad se restablece después de 3 o 4 días de abstinencia (13).

3. MECANISMO DE ACCIÓN

3.1. Modo de acción

La subfamilia de receptores 5-HT₂ consta de los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, exhibiendo estos una homología considerable: 46-50 % en su secuencia de aminoácidos general y más del 70 % dentro de los dominios transmembrana. Todos ellos median la neurotransmisión excitatoria y están acoplados a la familia de proteínas G G_q (G_{αq} o G_{q/11}) que activan la fosfolipasa C, lo que conduce a la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) en inositol soluble 1,4,5-trifosfato (IP₃), aumentando, por tanto, sus niveles citosólicos. Luego, IP₃ se difunde a través del citosol para unirse a los receptores de IP₃, en especial a los canales de calcio en el retículo endoplásmico (ER) (27,28) aumentando los niveles citosólicos de Ca²⁺ (29). Los receptores 5-HT₂ exhiben distintos perfiles de expresión (28) con distribución en la corteza, el locus coeruleus, los ganglios basales, el hipocampo, las plaquetas y el músculo liso vascular (13). Los efectos alucinógenos de la mescalina resultan de la interferencia con los mecanismos serotoninérgicos neuronales como agonista; aunque presenta afinidad por el receptor 5-HT_{1A}, su acción es principalmente a nivel de 5-HT₂, con una afinidad por los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} relativamente baja en comparación con el receptor 5-HT_{2C}, para el cual es un agonista completo (30).

3.2 Clínica

Aunque tiene una acción similar a la de otros alucinógenos tradicionales, la mescalina es la droga menos potente del grupo, de hecho, la mescalina es entre 1000 y 3000 veces menos potente que el LSD y unas 30 veces menos potente que la psilocibina (16,31), pero sus efectos pueden durar más de 10-12 horas. Por lo general, los efectos aparecen dentro de los 30 minutos “per os”, el efecto pico psicodélico ocurre después de 2 horas y desaparece después de 10-12 horas (13,32). El pico de los efectos no coincide con el pico de concentración de la línea de mescalina en el cerebro, lo que sugiere que la mescalina se bioactiva para producir el efecto máximo. La vida media de la mescalina ingerida en humanos es de unas 6 horas. A pesar de mostrar diferentes propiedades químicas, todos los alucinógenos generalmente producen efectos psicológicos similares, pero la mescalina y el peyote tienen algunas propiedades distintivas (13). Poco después de la administración, se producen alucinaciones como intensificaciones clásicas del estímulo visual de las formas de los objetos, e hipersensibilidad al tacto y a los sonidos con un tono distorsionado (13,16,33). La prominencia de la luz y el color es distintiva, apareciendo brillante e intensa. Por lo general, las alucinaciones pueden persistir más de 10 a 12 horas. Los efectos subjetivos pueden incluir procesos de pensamiento alterados, un sentido alterado del tiempo y de la autoconciencia, y fenómenos visuales con los ojos cerrados y abiertos (33).

A menudo se percibe que el tiempo pasa más lentamente y se potencia el sentido del olfato. Al igual que con el LSD, la sinestesia puede ocurrir y se intensifica especialmente con la música (13,16,33). Se han descrito varios enfoques para reducir el vómito, como mezclar el material vegetal con jugos de frutas o gelatina, o pulverizar los botones y colocar el polvo en cápsulas de gelatina de estaño (13).

Al igual que algunas aminas biogénicas, se ha sugerido que la mescalina podría ser bioactivada por la dopamina- β hidroxilasa, lo que llevaría a la formación de β -hidroximescalina. Las cadenas laterales de metoxi son probablemente responsables de los efectos alucinógenos de la mescalina y se encuentran en compuestos similares que son alucinógenos conocidos, incluida la droga callejera de “diseño” 2,5-dimetoxi-4-metilfenilisopropilamina (también conocida como STP o DOM) (34). Ocasionalmente, también puede ocurrir bradicardia compensatoria (13,16). Náuseas, emesis y anorexia han sido reportadas inconsistentemente después de la ingestión de peyote (13), aunque no se aclara del todo, es probable que se deba al sabor muy amargo de la planta más que a los efectos del principio activo, la mescalina. En un estudio con voluntarios a los que se les administró mescalina sintética, no se observaron vómitos en ninguno de los participantes (35).

Los síntomas del envenenamiento por mescalina son consistentes con un toxíndrome simpaticomimético, con sintomatología de hiperreflexia, taquicardia, agitación, rigidez muscular, ataxia, convulsiones, midriasis, sialorrea, hipertermia y parestesia. Además, podría desarrollarse un toxíndrome alucinógeno. Ocasionalmente, también puede ocurrir bradicardia compensatoria (13,16,36,37).

Existen escasos datos sobre la prevalencia de secuelas provocadas por el consumo crónico de mescalina, pero se ha descrito un estado de psicosis prolongada similar a la esquizofrenia (13,16).

Otros estudios realizados en subconjuntos de nativos americanos navajos con distintos hábitos de consumo no revelaron evidencia de problemas psicológicos o cognitivos a largo plazo relacionados con el uso del peyote entre la Iglesia nativa americana (13).

Una característica inusual, pero única del uso de la mescalina, es la “geometrización” de los objetos tridimensionales. El objeto puede aparecer aplastado y distorsionado, similar a la presentación de una pintura cubista (13,16). El usuario a menudo se siente como “un extraterrestre en un entorno completamente nuevo, y puede sentir como si estuviera flotando o agobiado por alguna extraña fuerza gravitacional” (38). Es común que el individuo crea que se está comunicando con Dios u otras deidades, y es capaz de trascender los límites

de la tierra, el tiempo y el espacio a otro mundo. Es por esta razón que la mesalina se usa a menudo durante las ceremonias religiosas, particularmente por parte de los nativos americanos, y que el peyote se llama el cactus “divino” o “sagrado” (38).

BIBLIOGRAFÍA

1. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor: identify with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor». *Journal of Neurochemistry* 1994 63 (2): 465-9. August
2. Martin, P., Waters, N., Schmidt, C. et al. Rodent data and general hypothesis: antipsychotic action exerted through 5-HT_{2A} receptor antagonism is dependent on increased serotonergic tone. *J Neural Transm* 1998 105, 365–396.
3. Blaazer AR, Smid P, Kruse CG. Structure-activity relationships of phenylalkylamines as agonist ligands for 5-HT_{2A} receptors. *ChemMedChem*. 2008 Sep;3(9):1299-309.
4. Moreno JL, Muguruza C, Umali A, Mortillo S, Holloway T, Pilar-Cuéllar F, Mocci G, Seto J, Callado LF, Neve RL, Milligan G, Sealson SC, López-Giménez JF, Meana JJ, Benson DL, González-Maeso J. Identification of three residues essential for 5-hydroxytryptamine 2A-metabotropic glutamate 2 (5-HT_{2A}m-Glu₂) receptor heteromerization and its psychoactive behavioral function. *J Biol Chem*. 2012 Dec 28;287(53)
5. González-Maeso J, Ang RL, Yuen T, Chan P, Weisstaub NV, López-Giménez JF, Zhou M, Okawa Y, Callado LF, Milligan G, Gingrich JA, Filizola M, Meana JJ, Sealson SC. Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*. 2008 Mar 6;452(7183):93-7
6. Analía Bortolozzi, Llorenç Díaz-Mataix, M. Cecilia Scorza, Pau Celada, Francesc Artigas. *Journal of Neurochemistry* Volume 95, Issue December 2005 Pages 1597-1607
7. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*. 2004 Feb;101(2):131-81.
8. Bruhn, J. G., De Smet, P. A. G., El-Seedi, H. R., and Beck, O. (2002) Mescaline use for 5700 years. *Lancet* 359, 1866.
9. El-Seedi, H. R., De Smet, P. A. G. M., Beck, O., Possnert, G., and Bruhn, J. G. (2005) Prehistoric peyote use: Alkaloid analysis and radiocarbon dating of archaeological specimens of *Lophophora* from Texas. *J. Ethnopharmacol*. 101, 238–242.
10. Terry, M., Steelman, K. L., Guilderson, T., Dering, P., and Rowe, M. W. (2006) Lower Pecos and Coahuila peyote: new radiocarbon dates. *J. Archaeol. Sci*. 33, 1017–1021.
11. Bruce K. Cassels*, and Patricio Saez-Briones ´ Dark Classics in Chemical Neuroscience: Mescaline *ACS Chemical Neuroscience* 2018 9 (10), 2448-2458

12. G. Burillo-Putze^{1,2}, E. López Briz, B. Climent Díaz, P. Munné Mas, S. Nogue Xarau, M.A. Pinillos, R.S. Hoffman. Drogas emergentes (III): plantas y hongos alucinógenos. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2013, Vol. 36, Nº 3, septiembre-diciembre
13. Dinis-Oliveira RJ, Pereira CL, da Silva DD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Peyote and Mescaline: Clinical and Forensic Repercussions. *Curr Mol Pharmacol.* 2019;12(3):184-194
14. Analytical Profiles of Amphetamine and Related Phenethylamines. Spiral edition, 1989 ISBN 9991083774
15. Harley-Mason J, Laird AH, Smythies JR. The metabolism of mescaline in the human; delayed clinical reactions to mescaline. *1958 Conf Neurolog* 18:152-5
16. Kovacic P, Somanathan R. Novel, unifying mechanism for mescaline in the central nervous system: electrochemistry, catechol redox metabolite, receptor, cell signaling and structure activity relationships. *Oxid Med Cell Longev.* 2009 Sep-Oct;2(4):181-90.
17. Watanabe K, Kayano Y, Matsunaga T, Yamamoto I, Yoshimura H. 3,4,5-Tri-methoxyphenylacetaldehyde, an intermediate metabolite of mescaline, is a substrate for microsomal aldehyde oxygenase in the mouse liver. *Biol Pharm Bull.* 1995 May;18(5):696-9. doi: 10.1248/bpb.18.696. PMID: 7492985.
18. van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011 Apr;59(3):423-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2011.01.006. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21256914.
19. Dasgupta A. Challenges in Laboratory Detection of Unusual Substance Abuse: Issues with Magic Mushroom, Peyote Cactus, Khat, and Solvent Abuse. *Adv Clin Chem.* 2017;78:163-186. doi: 10.1016/bs.acc.2016.07.004. Epub 2016 Sep 1. PMID: 28057187.
20. Palenicek, T.; Balikova, M.; Bubenikova-Valesova, V.; Horacek, J. Mescaline effects on rat behavior and its time profile in serum and brain tissue after a single subcutaneous dose. *Psychopharmacology*, 2008, 196, 51-62
21. Halpern JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. *Pharmacol Ther.* 2004 May;102(2):131-8. doi: .1016/j.pharmthera.2004.03.003. PMID: 15163594.
22. Harley-Mason J, Laird Ah, Smythies Jr. The metabolism of mescaline in the human; delayed clinical reactions to mescaline. *Confin Neurol.* 1958;18(2-4):152-5. doi: 10.1159/000105047. PMID: 13597487.
23. Charalampous, K.D.; Walker, K.E.; Kinross-Wright, J. Metabolic fate of mescaline in man. *Psychopharmacologia*, 1966, 9, 48-63.
24. Tilson, H.A.; Sparber, S.B. Studies on the concurrent behavioral and neurochemical effects of psychoactive drugs using the pushpull cannula. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1972, 181, 387-398.
25. Kapadia, G.J.; Fayez, M.B. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. *J. Pharm. Sci.*, 1970, 59, 1699-1727.
26. Aghajanian, G. K. (1980) Mescaline and LSD facilitate the activation of locus coeruleus neurons by peripheral stimuli. *1980 Brain Res.*186, 492-498.

27. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther.* 2004 Feb;101(2):131-81. doi: 10.1016/j.pharmthera.2003.11.002. PMID: 14761703.
28. Landolt, H.P.; Wehrle, R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: Mutual improvement of sleep, cognition and mood? *Eur. J. Neurol.*, 2009, 29, 1795-1809
29. Millan, M. J.; Marin, P.; Bockaert, J.; Mannoury la Cour, C. Signaling at G-protein-coupled serotonin receptors: Recent advances and future research directions. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2008, 29, 454-464.
30. Béïque JC, Imad M, Mladenovic L, Gingrich JA, Andrade R. Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Jun 5;104(23):9870-5. doi: 10.1073/pnas.0700436104. Epub 2007 May 29. PMID: 17535909; PMCID: PMC1887564.
31. Kovacic P, Somanathan R. Ototoxicity and noise trauma: reactive oxygen species, cell signaling, electrical effects and protection by antioxidants. *Practical medical aspects Med Hypotheses* 2008; 70:914-23.
32. Kapadia GJ, Fayez MB. Peyote constituents: chemistry, biogenesis, and biological effects. *J Pharm Sci.* 1970 Dec;59(12):1699-72
33. Kovacic, P.; Somanathan, R. Novel, unifying mechanism for mescaline in the central nervous system: Electrochemistry, catechol redox metabolite, receptor, cell signaling and structure activity relationships. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2009, 2, 181-190
34. Shulgin AT. Mescaline: the chemistry and pharmacology of its analogs. *Lloydia.* 1973 Mar;36(1):46-58. PMID: 4576313.
35. Hermle, L., Fünfgeld, M., Oepen, G., Botsch, H., Borchardt, D., Gouzoulis, E., Fehrenbach, R. A., & Spitzer, M. (1992). Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: Experimental psychosis as a tool for psychiatric research. *Biological Psychiatry*, 32(11), 976-991. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90059-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90059-9)
36. Carstairs SD, Cantrell FL. Peyote and mescaline exposures: a 12-year review of a statewide poison center database. *Clin Toxicol (Phila).* 2010 May;48(4):350-3. doi: 10.3109/15563650903586745. PMID: 20170392.
37. Gołombiowska K, Jurczak A, Kamińska K, Noworyta-Sokołowska K, Górską A. Effect of Some Psychoactive Drugs Used as 'Legal Highs' on Brain Neurotransmitters. *Neurotox Res.* 2016 Apr;29(3):394-407. doi: 10.1007/s12640-015-9569-1. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26501352; PMCID: PMC4786600.
38. Olive, M.F.; Triggler, D.J. *Drugs the straight facts: Peyote and mescaline.* Chelsea House: New York, 2007.

ÍNDOLES / TRIPTAMINAS

PSILOCIBINA

Andrea Catalán Redón
Fernando Alonso Ecenarro
Guillermo Burillo Putze
Benjamín Climent Díaz

1. GENERALIDADES

Las triptaminas/indolaminas son un grupo de alcaloides monoaminas que se encuentran en una amplia variedad de plantas y hongos alucinógenos.

En este grupo, la monoamina más común es la psilocibina, un alcaloide psicoactivo presente en varias especies de hongos alucinógenos de distribución mundial, aunque alguno de ellos puede ser cultivado de forma doméstica (1). Actualmente es considerada como una droga alucinógena de uso recreativo con una prevalencia de consumo del 1,3% entre los adolescentes (estudio ESTUDES) (2). Se han identificado ocho especies de setas pertenecientes a la familia *Psilocybe* (**Imagen 1**) que contienen alcaloides psicoactivos, como la psilocibina y la psilocina, en concentraciones variables.

Su uso data de hace más de 3000 años en México, donde se empleaba para rituales religiosos por sus efectos alucinógenos. También se han encontrado referencias pictóricas acerca de su consumo en Argelia y España. En el yacimiento de arte rupestre de Tin-Tazarift, en Tassili (Argelia), las pinturas datan del año 6.000 antes de Cristo,



Imagen 1. *Psilocybe semilanceata*

siendo la más conocida el hombre del hongo, que representa los efectos de su consumo sobre la mente humana. Así mismo, en España se encuentran las pinturas halladas en Villar de Humo en Cuenca, remontándose éstas a más de 6.000 años y suponiendo la primera prueba del consumo de hongos alucinógenos en la península (3).

Fue descrita en 1957 por Robert G. Wasson y posteriormente, clasificada por Roger Heim. En 1959 fue sintetizada por primera vez por el químico Albert Hofmann y comercializada bajo el nombre Indocybin® Sandoz (Indometacina) (4).

Finalmente, en la década de los 60 se utilizó en psicoterapia y para el tratamiento de la psicosis, como fármaco experimental, sin reportar efectos adversos graves (5). En 1970, cayó en desuso al ser clasificada como droga de categoría I (6).

Desde finales de 1990, se ha retomado la investigación del uso de psilocibina en humanos, ya que es considerada un psicodélico bastante seguro debido a sus características farmacocinéticas (7).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

La psilocibina o 4-Fosforiloxi-N,N-dimetil-triptamina según la nomenclatura IUPAC, se trata de un compuesto químico que pertenece estructuralmente al grupo de las triptaminas/indolaminas, ya que presenta una estructura química derivada del triptófano que posee una configuración tipo indol (8-9).

El profármaco psilocibina es convertido en su metabolito activo, la psilocina (N,N-dimetiltriptamina), por medio de una reacción de desfosforilación (eliminación del grupo fosforilo (-PO₃H₂)) a través de la enzima fosfatasa alcalina (**Figura 1**). La sustitución del núcleo de indol en la posición 4 probablemente juega un papel importante sobre los efectos psicodélicos (10-11).

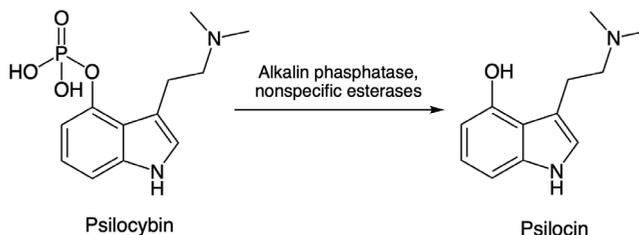


Figura 1. Estructura química de psilocibina a psilocina

Tanto la psilocibina como la psilocina, en sus formas puras son polvos cristalinos blancos y estructuralmente similares al LSD. La psilocibina es soluble en agua, y la psilocina es más soluble en lípidos. Ambas son moderadamente solubles en metanol y etanol, pero insolubles en disolventes orgánicos. Son toxinas termoestables por lo que es posible la cocción de los hongos previo a su consumo y pudiéndose también deshidratar, sin perder los efectos tóxicos (12).

Se ha observado que 100 mg de psilocibina equivalen a 1 mg de LSD, lo que significa que es 45 veces menos potente que el LSD, pero, en cambio, 100 mg equivalen a 1000 mg de mescalina, es decir, es 66 veces más potente (13).

3. MECANISMO DE ACCIÓN

La psilocibina y la psilocina ejercen su principal actividad como agonistas de los receptores de serotonina, presentando fundamentalmente afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, seguidos de los 5-HT_{1A}, representando estos un importante papel en la regulación del ánimo y la percepción, de ahí sus efectos alucinógenos. También se une a otros receptores de serotonina y no serotonina como 5-HT_{2B}, 5-HT_{1D} o 5-HT_{5A}, entre muchos otros. Se ha demostrado afinidad leve por los receptores alfa_{2A}, alfa_{2B} y alfa_{2C}, así como por el transportador de serotonina. Inicialmente, se afirmó que la psilocibina no presentaba afinidad por los receptores de la dopamina D₂ como es el caso del LSD, pero estudios recientes han observado un aumento de la dopamina endógena tras su administración. Por ello, los efectos psicoactivos podrían estar relacionados con la liberación de dopamina, así como con la transmisión de serotonina (14).

La ketanserina y la risperidona provocan un bloqueo de los efectos psicomiméticos de la psilocibina de manera dosis-dependiente. En cambio, los efectos aumentan con los antagonistas de la dopamina y el haloperidol (15).

El empleo de un antagonista competitivo de la fosfatasa alcalina, que impide la desfosforilación de la psilocibina en psilocina, previno los efectos psicotrópicos producidos por la psilocibina, lo que pone de manifiesto que la psilocina es el principal metabolito activo, responsable de los efectos provocados.

Varios estudios apuntan a una activación metabólica en las regiones frontomediales y frontolaterales del córtex (24%), en la circunvolución cingulada anterior (25%), el córtex temporal-medial (25%) y los ganglios basales (19%). También se ha visto actividad, aunque en menor medida, en el córtex sensorio-motor (15%) y el córtex occipital (14%) (16).

Se ha demostrado que la psilocina interactúa con los receptores de serotonina presentes en el núcleo dorsal del rafe, lo que provoca una inhibición de estas con una activación de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, lo cual explicaría las alteraciones en la percepción (16).

Los efectos simpaticomiméticos aparecen con dosis que oscilan entre 3 y 5 mg de psilocibina por vía oral, mientras que los efectos psicotrópicos se logran con dosis de 8 - 25 mg, aunque esto puede variar según la susceptibilidad individual. Para provocar efectos psicotrópicos los niveles plasmáticos deben de alcanzar los 4 - 6 mg/ml. Hay que tener en cuenta que por cada 20 gramos de hongo fresco o por cada 2 gramos de hongo desecado, encontramos entre 4 y 8 gr de psilocibina (17).

4. METABOLISMO (FARMACOCINÉTICA)

La psilocibina es absorbida a nivel del intestino delgado, donde se produce la absorción del 50% de la dosis ingerida. Su detección en plasma se produce a los 20-40 minutos y durante las 2 - 6 horas siguientes a la ingesta, alcanzando niveles plasmáticos máximos a los 90 minutos. Estos tiempos es posible que varíen dependiendo de la dosis ingerida, el tipo de hongo o el metabolismo del sujeto (18-20).

Su metabolismo se produce fundamentalmente en el hígado donde la fosfatasa alcalina provoca la desfosforilación al eliminar el grupo fosforilo (-PO₃H₂) de la psilocibina, convirtiéndola en psilocina, la cual es capaz de pasar fácilmente la barrera hematoencefálica, provocando efectos psicotrópicos. También participa en este proceso el pH ácido del estómago, así como la fosfatasa alcalina y las esterasas inespecíficas presentes en la mucosa intestinal (21-23).

Posteriormente, la psilocina sufre un proceso de glucuronización por la enzima UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) convirtiéndose en psilocina-O-glucurónido, que permite su eliminación a través de la orina (hasta en un 80%). Dentro de las enzimas UGT, la UGT1A10 presente en el intestino delgado y la UGT1A9 del hígado, son las que tienen mayor actividad (22,23).

Existe otra vía metabólica, en la que el 4% de la psilocina sufre un proceso de desmetilación y desaminación, seguido de una oxidación posterior, por aldehído deshidrogenasa hepática y monoaminoxidasa, para producir ácido 4-hidroxiindol-3-acético (4-HIAA) y 4-hidroxitriptofol (4-HT), los cuales son detectados en plasma. La tercera vía es la oxidación por medio de la hidroxindol oxidasas a un producto con una estructura de o-quinona o iminoquinona (24,25).

La vida media de eliminación de la psilocina es de 2 horas y media desde la administración por vía oral. Se eliminan por completo dentro de las primeras 24 horas, principalmente durante las primeras 3-8 horas. La eliminación se produce fundamentalmente a través de la orina (hasta un 70%) y en menor medida por la bilis o las heces (15-20%), aunque pequeñas cantidades pueden ser detectadas en orina después de una semana. Tanto la psilocina (90-97%) como la psilocibina (3-10%), son detectadas en orina principalmente en sus formas conjugadas con ácido glucurónico; tan solo entre el 3 y 10% se encuentra sin modificar (26).

5. CLÍNICA

Los efectos provocados dependen del hongo consumido, la dosis ingerida, la forma de preparación y la susceptibilidad individual, así como el peso, la edad, las comorbilidades e incluso el estado de ánimo del consumidor.

Los efectos comienzan a los 20-40 minutos tras su ingesta, alcanzando su efecto máximo a los 60-90 minutos y con una duración de 4 a 6 horas, desapareciendo por completo a las 6-8 horas. En cambio, en su administración intravenosa los efectos comienzan a los 1-2 minutos, alcanzando su efecto máximo a los 4-5 minutos y desapareciendo a los 20 minutos.

Los efectos psíquicos que provoca son alteración de la conciencia con estimulación del afecto, aumento de la introspección, experiencias hipnagógicas y sueños. También provoca alteraciones de la percepción como alucinaciones auditivas, visuales, sinestesias y alteraciones en la percepción temporoespacial. Se han descrito casos de “flashbacks” después de más de dos semanas del consumo, aunque mucho menos frecuente que con el consumo de LSD (17,27).

Entre los efectos físicos más frecuentes se encuentra la midriasis (97%), la hiperreflexia (80%), la taquicardia (56%) y las náuseas (44%). Teóricamente, puede ocasionar hipertensión en sujetos predispuestos y síndrome serotoninérgico si se consumen dosis excesivamente elevadas o se administran dosis intravenosas, sin embargo, no se han reportado casos (27).

La intoxicación aguda consiste en un toxíndrome alucinógeno que suele ser de intensidad de leve a moderada y autolimitada, pudiendo asociar síntomas simpaticomiméticos y serotoninérgicos. Su diagnóstico es clínico y el tratamiento sintomático y de soporte, ya que no existe antídoto. No está recomendado el lavado gástrico ni la emesis, ya que la asistencia médica suele ser tardía y ya se ha producido la absorción. Se recomienda el uso de benzodiazepinas para el tratamiento de la agitación psicomotriz o las convulsiones, en cambio no se

recomienda el uso de neurolepticos para el manejo de las alucinaciones. Es necesario monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardiaca, la función respiratoria y el nivel de conciencia durante al menos 12 horas (18).

La mortalidad es inferior al 1% y no se han descrito muertes relacionadas con su toxicidad directa, pero sí asociadas a los efectos psicoactivos que provoca la ingesta de psilocibina (autolisis o suicidios). La dosis letal en humanos es compleja de calcular, pero se estima que serían necesarios 19 gramos de psilocibina pura o el consumo del peso corporal en hongos frescos. Los estudios no han demostrado toxicidad orgánica específica (cardiaca, neuronal o intestinal) pero se han descrito casos de insuficiencia renal debido a la confusión con otros hongos morfológicamente parecidos. Teóricamente, dosis muy elevadas de psilocibina pueden producir síndrome serotoninérgico consistente en coma, hipertermia y fallo respiratorio, pero no se ha descrito ningún caso. Finalmente, se han descrito casos de mortalidad por consumo de otros hongos morfológicamente parecidos, como la especie *Galerina* (17).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gotvaldová K, Borovička J, Hájková K, Cihlářová P, Rockefeller A, Kuchař M. Extensive Collection of Psychotropic Mushrooms with Determination of Their Tryptamine Alkaloids. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 15;23(22):14068.
2. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Informe 2022. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Madrid: Ministerio de Sanidad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas; 2022. 293 p.
3. Guzmán G. New taxonomical and ethnomycological observations on *Psilocybe* s.s. (Fungi, Basidiomycota, Agaricomycetidae, Agaricales, Strophariaceae) from Mexico, Africa and Spain. *Act. Bot. Mex.* 2012 Jul; (100):79-106
4. Hofmann A, Heim R, Brack A, Kobel H. Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim [Psilocybin, a psychotropic substance from the Mexican mushroom *Psilocybe mexicana* Heim]. *Experientia.* 1958 Mar 15;14(3):107-9
5. Metzger R. Sacred Mushroom of Visions: A Sourcebook on the Psilocybin Mushroom. Park Street Press, U.S. 2005
6. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016 Apr;68(2):264-355.
7. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl).* 2004 Mar;172(2):145-56.
8. Horira A, Weber LJ. The enzymic dephosphorylation and oxidation of psilocybin and psilocin by mammalian tissue homogenates. *Biochem Pharmacol.* 1961 Jul;7:47-54.

9. Barceloux, Donald G. *Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plant*. John Wiley & Sons Inc, 2012
10. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv*. 1997 Jun;72(3):175-84
11. Ballesteros S., Ramon M.F., Iturralde M.J., Martinez-Arrieta R. Natural source of drugs of abuse: Magic mushrooms. In: Cole S.M., editor. *New Research on Street Drugs*. Nova Science Publishers, Inc.; New York, NY, USA: 2006;167-18z
12. Anastos N, Barnett NW, Pfeffer FM, Lewis SW. Investigation into the temporal stability of aqueous standard solutions of psilocin and psilocybin using high performance liquid chromatography. *Sci Justice*. 2006 Apr-Jun;46(2):91-6.
13. Harris I., Wolbach A.B., Wikler A., Miner E.J. Cross tolerance between LSD and psilocybin. *Psychopharmacologia*. 1961;2:147-149
14. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014 Mar;24(3):342-56.
15. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998 Dec 1;9(17):3897-902.
16. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*. 2002 Oct;7(4):357-64. doi: 10.1080/1355621021000005937. PMID: 14578010.
17. Kalberer F., Kreis W., Rutschmann J. The fate of psilocin in the rat. *Biochem. Pharmacol*. 1962;11:261-269
18. Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2011 Apr;59(3):423-9
19. Chen J, Li M, Yan X, Wu E, Zhu H, Lee KJ, Chu VM, Zhan L, Lee W, Kang JS. Determining the pharmacokinetics of psilocin in rat plasma using ultra-performance liquid chromatography coupled with a photodiode array detector after orally administering an extract of *Gymnopilus spectabilis*. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2011 Sep 1;879(25):2669-72
20. Hasler F., Bourquin D., Brenneisen R., Vollenweider F.X. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: A controller study in man. *J. Pharm. Biomed. Anal*. 2002;30:331-339.
21. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev*. 2017 Feb;49(1):84-91. doi: 10.1080/03602532.2016.1278228. Epub 2017 Jan 31. PMID: 28074670.
22. Manevski N., Kurkela M., Høglund C., Mauriala T., Court M.H., Yli-Kauhaluoma J., Finel M. Glucuronidation of psilocin and 4-hydroxyindole by the human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab. Dispos*. 2010;38:386-395
23. Grieshaber A.F., Moore K.A., Levine B. The detection of psilocin in human urine. *J. Forensic Sci*. 2001;46:627-630
24. Sticht G., Kaferstein H. Detection of psilocin in body fluids. *Forensic Sci. Int*. 2000;113:403-407

25. Kovacic P. Unifying electron transfer mechanism for psilocybin and psilocin. *Med. Hypotheses*. 2009;73:626. doi: 10.1016/j.mehy.2009.06.022
26. Lindenblatt H., Kramer E., Holzmann-Erens P., Gouzoulis-Mayfrank E., Kovar K.A. Quantitation of psilocin in human plasma by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection: Comparison of liquid-liquid extraction with automated on-line solid-phase extraction. *J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl.* 1998;709:255–263
27. Spitzer M, Thimm M, Hermle L, Holzmann P, Kovar KA, Heimann H, Gouzoulis-Mayfrank E, Kischka U, Schneider F. Increased activation of indirect semantic associations under psilocybin. *Biol Psychiatry*. 1996 Jun 15;39(12):1055–7.
28. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008 Aug;22(6):603–20.

ERGOLINAS (CONVOLVULACEAE)

Esther Solé Llop

Victoria Vega Toribio

Salvador Ventura Pedret

1. GENERALIDADES

Uno de los grupos farmacológicamente más importantes de alcaloides de indol es la ergolina, o ergot. Estos alcaloides se aíslan especialmente del esclerocio seco del hongo *Claviceps purpurea* perteneciente al grupo de hongos ascomycetos de la familia *Clavicipitaceae* que comprende más de cincuenta especies las cuales parasitan especies botánicas produciendo alcaloides indólicos que pueden resultar tóxicos para el ser humano y otros animales, siendo el principal el parásito del centeno, aunque también puede contaminar a otros cereales (1). La ingestión del grano contaminado, sobre todo cuando el grano se ha amasado para la fabricación de pan, es el causante del ergotismo, también conocido como la “maldición del diablo” o el “fuego de San Antonio”. Siendo este un problema secular, se han hallado escritos de China ya en 1100 a.C. y en Asiria en el 600 a.C. sobre dicha enfermedad. Las legiones de Julio César sufrieron una epidemia de ergotismo durante una de las campañas en la Galia. En el año 994 d.C., una epidemia en Francia mató entre 20.000 y 50.000 personas. Durante la Edad Media (siglos IX-XIV) hubo más de 80 epidemias. Entre 1581 y 1889, se registraron más de 65 epidemias y brotes de ergotismo convulsivo en Europa: 29 en Alemania, 11 en Rusia, 10 en Suecia, 4 en Italia y otras en Finlandia, Holanda, Inglaterra, Suiza, Noruega y Hungría (2). En 1926 se produjeron al menos 11.000 casos de ergotismo en Rusia, incluso se sospecha que un brote de ergotismo puede haber sido la causa de los “hechizos” que llevaron a los juicios de brujas de Salem en los Estados Unidos en 1691. Esta patología también puede haber sido la causa de parte de la depauperación extrema en el campesinado asociada a la Revolución Francesa. Actualmente los derivados de la “*Claviceps purpurea*” se producen comercialmente para la preparación de estos alcaloides (2).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

El alcaloide principal del *Claviceps* es la ergolina y sus derivados. Los alcaloides de ésta, aparte de encontrarse en hongos del género *Claviceps*, también se encuentran en algunas especies de plantas con flores: las especies mexicanas *Turbina corymbosa* e *Ipomoea tricolor* (**Imagen 1**) de la familia *Convolvulaceae*, conocidas como “ololiuqui” y “tlitliltzin”, respectivamente. Sus semillas se identificaron como las drogas vegetales psicodélicas (3). Los principales alcaloides en las semillas son la ergina y su isómero óptico isoergina, con otros derivados del ácido lisérgico y clavininas presentes en cantidades menores. La especie hawaiana *Argyreia nervosa* incluye alcaloides similares. Es posible, aunque no probado, que la ergina o la isoergina sean responsables de los efectos psicodélicos en estas plantas (1). Puede haber un origen fúngico de los alcaloides de la ergolina también en las *Convolvulaceae* (4). Al igual que los alcaloides del cornezuelo de centeno, en algunas plantas monocotiledóneas, los alcaloides de ergolina que se encuentran en la planta *Ipomoea asarifolia* (*Convolvulaceae*) son producidos por un hongo clavicipitáceo endófito transmitido por semilla (4).

En general se puede decir que los derivados ergóticos son un conjunto de alcaloides naturales derivados del triptófano. Es un grupo de alcaloides muy amplio: más de 4.000 estructuras distribuidos en hongos, animales y plantas (unas 35 familias) más sus derivados sintéticos y semisintéticos. Derivan del triptófano y de la triptamina (su producto de descarboxilación) los cuales tienen en común un núcleo indol (5). Los alcaloides ergolínicos, poseen el anillo tetracíclico ergolina, del que deriva el ácido D-lisérgico, de éste derivan las amidas simples y los alcaloides peptídicos (**Figura 1**). Dentro de los derivados sintéticos existe un amplio número, destacándose aquellos con interés terapéutico como: metilergometrina, lisurida, cabergolina, metisergida, y los alcaloides peptídicos como dihidroergotamina, dihidroergotoxina y bromocriptina (6).



Imagen 1. *Hipomoea*
(Autor: Salvador Ventura).

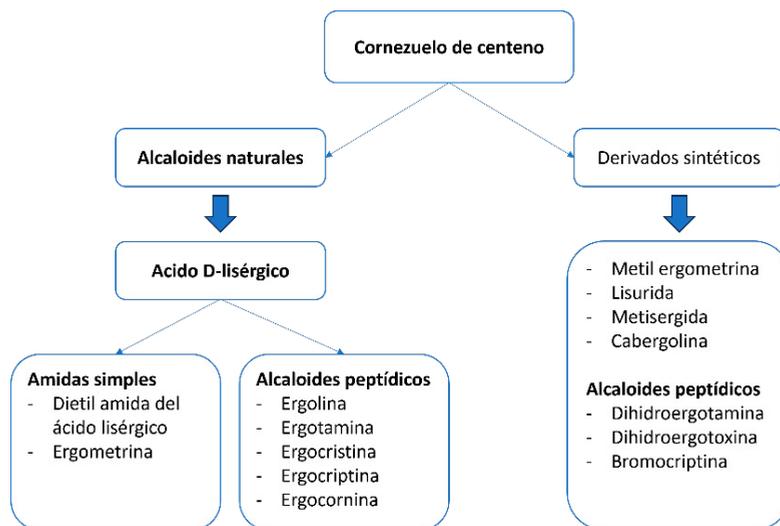


Figura 1. Clasificación de los derivados ergóticos

(Fabbiani S, et al Derivados ergóticos: de su indicación a su discontinuación. Boletín farmacológico Hospital de clínicas Manuel Quintela. Facultad de Medicina Montevideo Uruguay. Diciembre 2017)

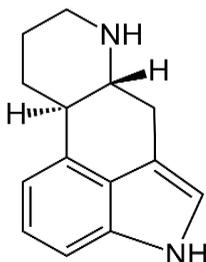


Figura 2. Estructura química de la ergolina.

[Wikipedia commons](#)

La estructura química de la ergolina contiene el esqueleto molecular de tres neurotransmisores fundamentales: dopamina, noradrenalina y serotonina (7). Debido a esta estructura, los diferentes ergotamínicos presentan afinidad variable por los receptores de estos neurotransmisores y pueden comportarse como agonistas, antagonistas o agonistas parciales de los tres tipos de receptores de estos neurotransmisores (6,7). Los ergotamínicos y sus derivados son agonistas parciales α -adrenérgicos y en algunos subtipos de receptores serotoninérgicos. Pueden comportarse entonces como vasoconstrictores potentes por activación serotoninérgica, y antagonizar a su vez la vasoconstricción provocada por concentraciones elevadas de noradrenalina y serotonina (7).

Su absorción gastrointestinal es muy pobre, con una biodisponibilidad de 5%, siendo su latencia hasta alcanzar el efecto clínico terapéutico unas 5 horas, que puede acelerarse con su administración conjunta con cafeína y fármacos procinéticos (6).

Se puede resumir que las ergolinas serían los alcaloides triptamínicos que se caracterizan por poseer una estructura química que comprende un sistema de cuatro anillos heterocíclicos provistos de dos átomos de hidrógeno. Estos compuestos químicos se encuentran en la familia de las angiospermas por lo que se refiere a los vegetales y por lo que se refiere a los hongos, se encuentran en la familia de las *clavicipitaceae* (4). Una característica importante es que los derivados naturales de la ergolina, en su núcleo presentan un radical en la posición del carbono 8 (**Figura 2**). Esto indica que en su origen proceden tanto de una unidad de triptófano como otra de ácido nevalónico (6, 8).

Hay 4 clases principales de **derivados de la ergolina** (3, 9): las amidas del ácido lisérgico, las ergopeptinas (ergopéptidos), el grupo de las clavinas y otros.

2.1 Amidas del ácido lisérgico

Se caracterizan por ser solubles en agua y poseer como radical un grupo carboxilo (COOH) (6) Ergina, Ergonovina (ergobasina), Metergina, Metisergida, LSD (dietilamida del ácido D -lisérgico, LSD-25), LSH (ácido D-lisérgico α -hidroxietilamida)

- Ergina (LSA, D -amida de ácido lisérgico) (9,10-didehidro-6-metilergolina-8beta-carboxamida).
- Ergonovina (ergobasina)(ergometrina)-1-metiletil-6-metil-ergolina-8-carboxamida.
- Metergina (metilergometrina) (8beta(S))-9,10-didehidro-N-(1-(hidroximetil) propil)-6-metil-ergolina-8-carboxamida.
- Metisergida (8 beta-9,10-didehidro- N -(1-(hidroximetil)propil)-1,6-dimetil-ergolina-8-carboxamida.
- LSD (dietilamida del ácido D -lisérgico, LSD-25)(lisergida) (8beta)-9,10-didehidro-N,N-dietil-6-metil-ergolina-8-carboxamida.
- LSH (ácido D -lisérgico α -hidroxietilamida)9,10-didehidro-N-(1-hidroxietil)-6-metilergolina-8-carboxamida (3).

La relación entre estos compuestos se resume en la siguiente fórmula estructural (**Figura 3**) y tabla de sustituciones (**Tabla 1**):

La ergina o LSA, la amida simple del ácido lisérgico, es un potente alucinógeno ergolínico que se ha encontrado en los esclerocios del cornezuelo del centeno y en otras especies del género *Claviceps*, así como en otros géneros

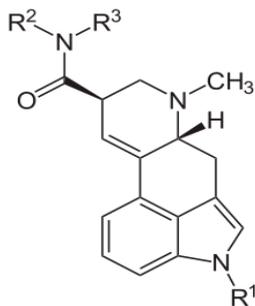


Figura 3. Fórmula estructural

[Wikipedia commons](#)

Tabla 1. Tabla de sustituciones

Nombre	R ¹	R ²	R ³
Ergina	H	H	H
Ergonovina	H	CH (CH ₃) CH ₂ OH	H
Metergina	H	CH (CH ₂ CH ₃) CH ₂ OH	H
Metisergida	Canal ₃	CH (CH ₂ CH ₃) CH ₂ OH	H
LSD	H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

[Wikipedia commons](#)

emparentados de hongos parásitos. También, curiosamente, ha sido identificada en las semillas de ciertas convolvuláceas con biotipo enredadera de los géneros *Ipomea*, *Turbina* y *Argyreia*, entre otros. Esta droga psicoactiva se consume por vía oral, moliendo las semillas y disolviendo el polvo en agua. La potencia alucinógena del LSA es mucho menor que la de su derivado sintético, el LSD, aunque sus efectos son similares. Su dosis activa se sitúa entre 2 y 5 mg, aunque si se utiliza intramuscularmente son 500 µg. Los primeros síntomas suelen aparecer pasada la primera hora, y pueden llegar a durar entre seis y diez horas. Se ha citado el incremento de percepción sensorial, animosidad, alegría, comunión con el entorno, sociabilidad y visualización de imágenes fulgurantes y brillantes que a menudo aparecen distorsionadas. Con los ojos cerrados, como en el caso del LSD, es frecuente observar ricos patrones cromáticos a modo de caleidoscopio (6, 8).

2.2 Ergopetinas (Alcaloides peptídicos)

Los alcaloides peptídicos del cornezuelo del centeno o ergopeptinas (también conocidos como ergopéptidos) son derivados de la ergolina y se caracterizan porque contienen una estructura tripeptídica unida al anillo básico de la ergolina en la misma ubicación que el grupo amida de los derivados del ácido lisérgico. Esta estructura consta de prolina y otros dos α -aminoácidos, unidos en una formación inusual de ciclo $>NC(OH)<$ con el carbono carboxilo de la prolina, en la unión entre los dos anillos de lactama (8). Algunas de las ergopeptinas importantes se resumen a continuación (3,9). Además de las siguientes ergopeptinas, un término común es ergotoxina, que se refiere a una mezcla de proporciones iguales de ergocristina, ergocornina y ergocriptina, siendo esta última una mezcla 2:1 de *alfa* y *beta* -ergocriptina.

- Grupo de ergotoxina (valina como aminoácido unido al resto de ergolina, en R² a continuación):
 - ◇ Ergocristina: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(fenilmetil)-, (5'-alfa).
 - ◇ Ergocornina: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2',5'-bis(1-metiletilo)-, (5'-alfa)-alfa - ergocriptina: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-(1-metiletil)-5'-(2-metilpropil)-, (5'alfa)-
 - ◇ beta -Ergocriptina: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-(1-metiletilo)-5'-(1-metilpropil)-, (5'alfa(S))-

- Grupo de ergotamina (alanina en R²):
 - ◇ Ergotamina: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-metil-5'-(fenilmetil)-, (5'-alfa)-
 - ◇ Ergovalina: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-metil-5'-(1-metiletilo)-, (5'alfa)-alfa - ergosina: IUPAC: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-metil-5'-(2-metilpropil)-, (5'-alfa)-
 - ◇ beta -Ergosina: Ergotaman-3',6',18-triona, 12'-hidroxi-2'-metil-5'-(1-metilpropil)-, (5'-alfa(S))-

2.3 Clavinas

Se caracterizan por poseer un grupo metilo (CH₃), o bien un alcohol metílico (CH₃OH).

En la naturaleza se observa una variedad de modificaciones a la ergolina básica, por ejemplo, agroclavina, elimoclavina, lisergol. Los derivados de la dime-tilergolina se denominan clavinas. Los ejemplos de clavinas incluyen: festuclavina, fumigaclavina A, fumigaclavina B y fumigaclavina C.

La familia de las Clavinas está compuesta por diversos compuestos. Los más comunes (agroclavina, elimoclavina, molliclavina, setoclavina, penniclavina), están principalmente en el cornezuelo del centeno. Cabe decir que no son alucinógenos en sí, pero sí producen temblores y daños neuronales. De estas Ergolinas deriva el ácido lisérgico (**Figura 4**) al epimerizar el carbono en posición 8 dando lugar al ácido isolisérgico los cuales son denominados con la terminación “inina” los cuales no poseen potencial alucinógeno, al revés de los derivados del ácido lisérgico los cuales mantienen la terminación “ina” teniendo potencial alucinógeno (6). De ellas deriva la biosíntesis del ácido lisérgico. Este suele epimerizar fácilmente, a nivel del carbono 8, dando lugar al ácido isolisérgico. Según ello, los derivados del ácido lisérgico se nombran con la terminación “ina”, mientras que los del isolisérgico con “inina”. Estos últimos suelen ser inactivos y no poseen potencial alucinógeno, concretamente todos derivan de la amida del ácido lisérgico o ergina (LSA) (Figura 3), en la cual uno de los oxígenos del carbono 8 se encuentra sustituido por un grupo amino (NH_2). Dichas amidas se dividen en dos grandes tipos: amidas simples y amidas peptídicas (ergopeptinas). Dentro de las primeras se han identificado la ergometrina (también llamada ergobasina, ergotocina, ergostetrina o ergonovina) y la ergobasina (del epímero isolisérgico y por tanto inactiva). La ergometrina deriva de la ergina mediante la adición de un radical propanol ($\text{CH}_2\text{CH}_3\text{OH}$) a uno de los hidrógenos del grupo amino. Por su parte, las ergopeptinas añaden un péptido en vez de un radical simple en el grupo amino, siendo las más conocidas la ergotamina, la ergosina y la ergovalina, sin potencial enteógeno (6).

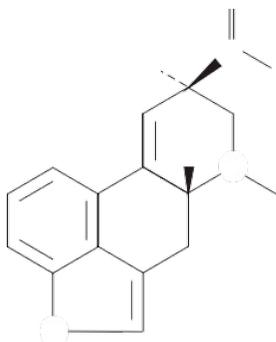


Figura 4. Ácido Lisérgico

[Wikipedia commons](#)

2.4 Otros

Algunos derivados sintéticos de la ergolina no encajan fácilmente en ninguno de los grupos anteriores. Algunos ejemplos son: cabergolina, pergolida y lisurida.

3. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de los alcaloides de ergolina varía para cada derivado. Se pueden realizar una variedad de modificaciones en el esqueleto de ergolina para producir derivados médicamente relevantes. Los tipos de posibles fármacos a base de ergolina incluyen dopaminérgicos, antidopaminérgicos, serotoninérgicos y antiserotonérgicos (10). Los alcaloides de la ergolina a menudo interfieren con múltiples sitios receptores, lo que genera efectos secundarios negativos y complica el desarrollo de nuevos fármacos.

Dopaminérgico/antidopaminérgico:

Se ha informado que las ergolinas, como la ergotoxina, inhiben la reacción del decuduoma, que se revierte mediante la inyección de progesterona. Por lo tanto, se concluyó que la ergotoxina y las ergolinas relacionadas actúan a través del hipotálamo y la glándula pituitaria para inhibir la secreción de prolactina (10). Los fármacos como la bromocriptina interactúan con los sitios de los receptores dopaminérgicos como agonistas con selectividad por D2 receptores, haciéndolos efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Si bien aún no se ha identificado la parte de la estructura del alcaloide de la ergolina responsable de las propiedades dopaminérgicas, algunos creen que se debe a la fracción piroleetilamina, mientras que otros afirman que se debe a la estructura parcial de la indoleetilamina (10).

Las ergolinas antidopaminérgicas han encontrado uso en antieméticos y en el tratamiento de la esquizofrenia. Estas sustancias son neurolépticas y son antagonistas de la dopamina a nivel postsináptico en el sitio del receptor D2 o agonistas de dopamina a nivel presináptico en el sitio del receptor D1. El comportamiento antagonista o agonista de las ergolinas depende del sustrato y se han notificado comportamientos mixtos de agonista/antagonista de los derivados de la ergolina (11).

Seroninérgico/antiserotonérgico:

Los principales desafíos del desarrollo de ergolinas serotoninérgicas/antiserotonérgicas se atribuyen a la serotonina, o 5-HT, que actúa en varios sitios receptores distintos. De manera similar, se ha demostrado que los alcaloides de ergolina exhiben comportamientos tanto de agonista como de antagonista de 5-HT para múltiples receptores, como metergolina, un agonista de 5-HT 1A /antagonista de 5-HT 2A, y mesulergina, un antagonista de 5-HT 2A/2C. La selectividad y la afinidad de las ergolinas por ciertos receptores 5-HT pueden mejorarse mediante la introducción de un grupo voluminoso en el anillo de fenilo del esqueleto de la ergolina, lo que evitaría la interacción de los derivados de la ergolina con los receptores. Esta metodología se ha utilizado para desarrollar ergolinas selectivas 5-HT 1A y 5-HT 2A en particular.

Efectos alucinógenos:

Los alucinógenos estimulan la 5-HT Receptores 2A, especialmente aquellos expresados en células piramidales corticales (11,12). La activación de los receptores 5-HT 2A también conduce a un aumento de los niveles corticales de glutamato, presumiblemente por una liberación mediada por un receptor presináptico desde los aferentes talámicos (11). Imágenes cerebrales in vivo en humanos usando fluorodesoxiglucosa ha demostrado que los alucinógenos aumentan el metabolismo cortical prefrontal y se han desarrollado correlaciones entre la actividad en áreas específicas del cerebro y los elementos psicológicos del ASC (estado alterado de consciencia) producidos por los alucinógenos (11).

A pesar de tener diferentes estructuras químicas, los alucinógenos fenilalquilamina, triptamina y ergolina producen efectos subjetivos notablemente similares (13,14). Es muy difícil para los sujetos experimentados con alucinógenos distinguir entre la psilocibina y el LSD si esas sustancias se administran a ciegas, siendo la única diferencia aparente la duración de la acción. Se han informado hallazgos similares en la mescalina, el LSD y la psilocibina. Hay al menos tres grupos o clases principales de receptores 5-HT: 5-HT1, 5-HT2 y 5-HT3. Cada grupo no solo es distinto desde el punto de vista operativo sino también estructural, y cada grupo de receptores tiene su propio sistema de transducción distinto (15-17).

Múltiples líneas convergentes de evidencia apuntan a la activación del receptor 5-HT 2A como el mecanismo unitario responsable de mediar la alucinogénesis. Los alucinógenos indolamina y fenilalquilamina se unen a los sitios 5-HT 2 con una afinidad de moderada a alta (18,19). Aunque los alucinógenos de indolamina muestran perfiles de unión relativamente promiscuos, los alucinógenos de fenilisopropilamina como DOM y DOB son altamente selectivos para los receptores 5-HT 2 y, por lo tanto, es probable que sus efectos sean los mismos (11).

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

A diferencia de prácticamente todas las demás clases de drogas del SNC, donde la acción suele ser predecible, los efectos de los alucinógenos dependen en gran medida de las expectativas del usuario y del entorno en el que tiene lugar el uso. De hecho, ningún médico experimentado con estas sustancias dejaría de considerar éstos como determinantes primarios de la experiencia. En consecuencia, las expectativas y los entornos que fomentan las experiencias religiosas o espirituales aumentan la enteogénesis (11).

Aunque estas descripciones se enfocan en los efectos más espectaculares que estas sustancias son capaces de producir, las dosis bajas generalmente provocan resultados menos dramáticos. Los efectos clínicos típicos de los alucinógenos incluirían los siguientes:

- **Síntomas somáticos:** mareos, debilidad, temblores, náuseas, somnolencia, parestesias y visión borrosa.
- **Síntomas perceptivos:** formas y colores alterados, dificultad para enfocar los objetos, sentido del oído agudizado y rara vez sinestesias.
- **Síntomas psíquicos:** alteraciones del estado de ánimo (alegre, triste o irritable en diferentes momentos), tensión, sentido del tiempo distorsionado, dificultad para expresar pensamientos, despersonalización, sentimientos oníricos y alucinaciones visuales (11).

Ergotismo

A pesar de que esta monografía trata principalmente de los alucinógenos, es obligado citar el ergotismo.

El fuego de San Antonio o ergotismo: se caracteriza principalmente por convulsiones, dolor, tumefacción y necrosis tisular y finalmente gangrena en extremidades. Los efectos del envenenamiento pueden traducirse en alucinaciones, convulsiones y contracción arterial, que puede conducir a la necrosis de los tejidos y la aparición de gangrena en las extremidades principalmente. Muchas víctimas lograban sobrevivir, pero quedaban mutiladas: podían llegar a perder todas sus extremidades. Existe otra variante de esta intoxicación en la que el paciente sufre intensos dolores abdominales que finalizan en una muerte súbita. En las mujeres embarazadas produce invariablemente abortos (20).

Las grandes epidemias de ergotismo por la ingesta del centeno infectado son datadas en la edad media. Actualmente, es una enfermedad poco frecuente con una baja incidencia sobre la población, estimada en un 0,01% de ésta. Puede representar un reto diagnóstico debido a la gran variedad de síntomas que puede llegar a causar. El ergotismo puede producir síntomas similares a otras enfermedades, entre ellas la enfermedad aterosclerótica oclusiva, la enfermedad tromboembólica, la arteritis, la displasia fibromuscular y el fenómeno de Raynaud (21).

En adultos jóvenes se manifiesta, con enfermedad vascular periférica, diarrea, vómitos o cefalea crónica diaria. Puede simular las características clínicas y radiológicas de un proceso artrítico (22).

Históricamente, los síntomas iniciales de las formas gangrenosa y convulsiva se han descrito como similares. Después de un período con síntomas atenuados, como con algunos síntomas gastrointestinales, la primera manifestación del trastorno es una sensación de hormigueo en las extremidades, principalmente las inferiores, y después se desarrolla dolor local en los miembros (22).

Si existía progresión del cuadro, las manifestaciones clínicas se separan en dos patrones:

- **Ergotismo gangrenoso**, donde la isquemia, principalmente en los miembros, se asocia a cambios distales del color de la piel y alguna pérdida sensitiva. La gangrena subsiguiente podrá resultar en necesidad de amputación (23).
- **Ergotismo convulsivo o neurógeno**, se inicia como una torsión del tronco y miembros, flexión involuntaria dolorosa de los dedos y muñecas, y flexión de los tobillos. Además, somnolencia, delirios, letargo, melancolía o manía y alucinaciones y diplopía, sudoración profusa, fiebre, rigidez muscular y convulsiones. Conforme el cuadro progresa, el tronco se veía afectado tanto por el espasmo en extensión que adquiere una postura similar al opistótono, lo que era muy doloroso y duraba de minutos a horas, e incluso días. En algunos casos después se manifestaban convulsiones, que eran indicadoras de mal pronóstico (24). Es por ello que esta enfermedad ha sido propuesta como hipótesis para explicar la coreomanía o baile de san Vito, pero aun así no está claro, porque no se pueden justificar todos los comportamientos (especialmente los sociales) más allá de las alucinaciones y las convulsiones (25).

Por lo general los síntomas se pueden dividir en:

- Efectos en el sistema nervioso central, como alucinaciones, manía, psicosis y convulsiones.
- Efectos vasoconstrictores, causados por efectos agonistas adrenérgicos (26).

Cabe mencionar que también se han observado síntomas de hipertermia y problemas en la reproductividad. En el primer caso, todavía no están bien establecido qué es lo que sucede, pero se ha visto que afecta a varios mecanismos para regular la temperatura corporal; estos problemas empeoran en condiciones que no permiten que el infectado se mantenga en condiciones frías, como altas temperaturas o humedad, baja disponibilidad de zonas sombrías, alta densidad poblacional y aireación reducida. Estos humanos o animales que sufren esta hipertermia respiran forzosamente, como si se tratara de una enfermedad respiratoria. La ingesta se reduce y en consecuencia también desciende el peso y la producción de leche (27). En cuanto a los problemas de reproducción, se ha visto que también están implicados más de un mecanismo, donde se incluyen

la estimulación del miometrio, inhibición de la producción de hormonas relacionadas con la lactancia y disminución de la secreción de hormonas necesarias para mantener el embarazo. Esto puede conducir a fracaso reproductivo o aborto (28).

5. DIAGNÓSTICO

El interrogatorio es de gran importancia si se observa un cuadro de vasoespasmos (estreñimiento repentino y breve de los vasos sanguíneos que bloquean el flujo sanguíneo) porque, a menudo, la ingesta de ergotamínicos es despreciada por los pacientes. El profesional debe sospechar de esta patología especialmente si no existen antecedentes de vasculitis, estados de hipercoagulabilidad, cardiopatía, arteriosclerosis, hepática o renal que sugieran otra etiología por el cuadro vasoespástico. Al ser una enfermedad poco común y con un gran número de síntomas, se debe seguir un diagnóstico por exclusión y, de hecho, no existe ningún análisis de laboratorio específico para confirmar el diagnóstico, ya que la vida media del fármaco en el plasma es ciertamente corta por mucho que sus efectos persisten durante días; estos análisis dependerán de la sintomatología que presente el paciente (29).

BIBLIOGRAFÍA

1. Florea S, Panaccione DG, Schardl CL. Ergot Alkaloids of the Family Clavicipitaceae. *Phytopathology* 2017;107:504-518.
2. Lozano Sánchez F S. Epidemias por ergotismo o fuego de San Antonio. *Historia, ciencia y arte. Revista de Medicina y Cine* 2021;16(e):207-236.
3. Schardl CL, Panaccione DG, Tudzynski P (2006). Ergot alkaloids – biology and molecular biology. *The Alkaloids: Chemistry and Biology* 2006;63:45-86.
4. Steiner U, Ahimsa-Müller MA, Markert A, Kucht S, Groß J, Kauf N, et al Molecular characterization of a seed transmitted clavicipitaceous fungus occurring on dicotyledonous plants (Convolvulaceae). *Plants* 2006;224(3):533-44.
5. Benítez G. *Micobotánica-Jaén AÑO XII N°1. Enero-Marzo 2017*. Disponible en: http://www.micobotanicajaen.com/Revista/Articulos/GBenitezC/Farmacognosia05/Farmacognosia%20GB_22.pdf
6. Fabbiani S, Viroga S, Speranza N. Derivados ergóticos: de su indicación a su discontinuación. *Boletín farmacológico Hospital de clínicas Manuel Quintela. Facultad de Medicina Montevideo Uruguay. Diciembre 2017*. Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=201&Itemid=74. [Accedido el 11 -1-2023].

7. European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Ergot alkaloids in food and feed. *EFSA Journal* 2012;10(7):2798. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2012.2798/epdf>. [Accedido 13-01-2023].
8. López JA. Los alucinógenos. Consejo superior de Investigaciones Científicas. 2017.
9. Panaccione DG, Schardl CL, Coyle CM. Chapter two Pathways to diverse ergot alkaloid profiles in fungi. In *Recent Advances in Phytochemistry* 2006;40:23-52.
10. Mantegani Sergio, Brambilla Enzo, Varasi M. Ergoline derivatives: receptor affinity and selectivity. *Il Farmaco* 1999;54(5):288-296.
11. Nichols DE. Hallucinogens, *Pharmacology & Therapeutics* 2004;101:131-181.
12. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research* 2015;277:99-120.
13. Shannon M, Battaglia G, Glennon R, Titeler M. 5-HT1 and 5-HT2 binding properties of derivatives of the hallucinogen 1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane (2,5-DMA). *European Journal of Pharmacology* 1984;102:23-29.
14. Cozzi NV, Gopalakrishnan A, Anderson LL, Feih JT, Shulgin AT, Daley PF et al. Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter. *J Neural Transm* 2009;116:1591-9.
15. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev* 1994;46(2):157-203.
16. Lopez Tricas. Receptores 5-HT en el Sistema Nervioso Central. Disponible en: <http://www.info-farmacia.com/bioquimica/receptores-5-ht-en-el-sistema-nervioso-central>. [Accedido 18.01-2023].
17. Palacios JM. Serotonin receptors in brain revisited. *Brain Res.* 2016;1645:46-9.
18. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* 2011;61(3):364-81.
19. Burnet PWJ, Eastwood SL, Lacey K, Harrison PJ. The distribution of 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNA in human brain. *Brain Research* 1995;676:157-168.
20. Laval E. Sobre las epidemias del fuego de San Antonio. *Revista chilena de infectología* 2004;21:74-76.
21. Cisneros JC, Jáuregui, Rojas G. Insuficiencia arterial aguda por ergotismo. *Anales Médicos* 2008; 53:202-2010.
22. Varona L, Ruiz J, Zarranz JJ, Muñoz F, Egurbide MV. Ergotism: an infrequent aetiology of intermittent claudication. *Postgraduate Medical Journal* 1996;72:366-367.
23. García L. Ergotism associated to an interaction between ergotamine and erythromycin: a clinical case presentation and literature review. *Neuroeje* 2012; 25:23-30.
24. Ospina-García N, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez M. Etiología, fenomenología, clasificación y tratamiento de la distonía. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2018;19:94-107.

25. Bartholomew, R E. Little Green Men, Meowing Nuns and Head-Hunting Panics: A Study of Mass Psychogenic Illness and Social Delusion. McFarland; 2001.
26. Frohlich G, Kaplan V, Amann-Vesti B. Holy fire in an HIV-positive man: a case of 21st-century ergotism. Canadian Medical Association Journal 2010; 182:378-380.
27. Bourke CA. Evidence that enforced sunlight exposure can cause hyperthermia in cattle ingesting low levels of ergot of rye (*Claviceps purpurea*), when air temperature and humidity conditions are only moderate. Australian Veterinary Journal 2003;81:553-558.
28. Wegulo S, Carlson M. Ergot of Small Grain Cereals and Grasses and its Health Effects on Humans and Livestock. The board of regents of the university of Nebraska 2011.
29. Cisneros JC, Jáuregui Camargo L, Rojas Reyna GA. Insuficiencia arterial aguda por ergotismo. Anales Médicos 2008;53:202-210.

LISERGAMIDAS

Luis Alberto Henríquez-Hernández

Guillermo Burillo Putze

Fernando Alonso Ecenarro

Victoria Lobo Antuña

Benjamín Climent Díaz

1. GENERALIDADES

Las lisergamidas, también conocidas como ergolinas o triptaminas de ácido lisérgico, constituyen una clase de compuestos psicoactivos con propiedades psicodélicas (1). Su nombre deriva del ácido lisérgico, el cual es el precursor común de estas sustancias. La lisergamida más conocida es la LSD (dietilamida del ácido lisérgico), una sustancia que ha sido objeto de interés en diversos campos, desde la investigación científica hasta la cultura popular.

Para poder entender la naturaleza de las lisergamidas, es necesario conocer la naturaleza de las triptaminas. Se trata de compuestos químicos con una estructura básica de triptamina, un derivado del aminoácido triptófano, y que actúan sobre los receptores de serotonina en el sistema nervioso central, específicamente sobre los subtipos 5-HT₁ y 5-HT₂ (2). Estos receptores están implicados en la modulación de procesos fisiológicos y neurológicos como la regulación del estado de ánimo, la percepción sensorial, la temperatura corporal o la función cardiovascular. Existen triptaminas endógenas como la serotonina —también llamada 5-hidroxitriptamina (5-HT)—, o exógenas, presentes en plantas, hongos y algunos animales (3).

La historia de las lisergamidas se remonta a la década de 1930, cuando Albert Hofmann, un químico suizo que trabajaba para la compañía farmacéutica Laboratorios Sandoz, sintetizó por primera vez la LSD como parte de un programa para purificar y sintetizar componentes activos de plantas medicinales y

hongos para su uso como fármacos. La síntesis se realizó en 1938 y se registró con el nombre de LSD-25. Sin embargo, su potencial psicoactivo fue descubierto accidentalmente el 16 de abril de 1943, cuando Hofmann experimentó los efectos alucinógenos de la sustancia al entrar en contacto inadvertidamente con ella. Tres días más tarde, el 19 de abril de 1943, Hofmann repitió el bioensayo consigo mismo de forma consciente, ingiriendo 250 µg de la sustancia y experimentando, por primera vez en todo su potencial, los efectos psicoactivos del fármaco. Este hallazgo marcó el inicio de la era psicodélica y el interés en las propiedades de las lisergamidas (4).

Desde el punto de vista químico, las lisergamidas presentan una estructura básica compuesta por un anillo indólico y un anillo ergolírico. Esta configuración molecular le confiere propiedades únicas a estas sustancias, especialmente en términos de interacción con los receptores serotoninérgicos en el sistema nervioso central (3, 5). En el contexto toxicológico, cabe destacar que las lisergamidas, incluida la LSD, son sustancias de muy baja letalidad (6, 7), a pesar del enorme efecto psicoactivo que tienen, incluso, a dosis bajas (8). Las dosis letales son extremadamente altas y por vías distintas a la oral, y las consecuencias físicas directas son limitadas en comparación con otras sustancias farmacológicas (9). Sin embargo, tal y como se desarrollará más adelante, la toxicidad de las lisergamidas en particular, y de los psicodélicos en general, viene determinada por el *set & setting* de la experiencia, que minimiza respuestas psicológicas intensas —ansiedad, pánico o experiencias psicóticas—, y maximiza los efectos beneficiosos y transformadores de la experiencia psicodélica (10). En cuanto a los efectos a largo plazo, la literatura científica ha abordado la posible relación entre el uso de lisergamidas y la salud mental. Aunque la evidencia es compleja y contradictoria, se ha sugerido que el uso excesivo o descontrolado de estas sustancias podría contribuir al desarrollo de trastornos psiquiátricos en personas predispuestas genéticamente o con antecedentes de trastornos mentales (11). Teniendo por bandera el principio de Paracelso —la dosis hace al veneno—, en el caso de los psicodélicos, el *set & setting* de la experiencia psicodélica se postula como una variable fundamental en el uso de estas potentes sustancias (12).

La investigación contemporánea sobre lisergamidas ha experimentado un renacimiento, con enfoques en el potencial terapéutico de estas sustancias en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, como la ansiedad y la depresión (13). Estudios recientes sugieren que, cuando se utilizan de manera controlada y bajo supervisión, las lisergamidas pueden tener efectos positivos en la salud mental. En este punto debe resaltarse que, para obtener los máximos beneficios derivados de la experiencia psicodélica, esta debe integrarse en el individuo, para lo cual se hace necesaria la supervisión de personal especializado y de psicólogos. De esta manera, a la dosis y al *set & setting* debe unírsele la integración como

elemento básico de la terapia psicodélica (14). A pesar de sus limitaciones y sus riesgos, el potencial terapéutico de las lisergamidas se está probando en otras afecciones del sistema nervioso como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson, en la gestión de la muerte en pacientes terminales, en el tratamiento de algunas adicciones como la del alcohol; y se están estudiando sus implicaciones como antiinflamatorio y modulador del sistema inmune (15-18). Por otro lado, dado el potente efecto que tienen las lisergamidas, cuyas dosis efectivas se encuentran en el rango de los microgramos, se están estudiando los efectos de la LSD en dosis efectivas psicodélicas ($>150 \mu\text{g}$) administradas en tomas puntuales, así como en microdosis ($< 20 \mu\text{g}$) administradas de acuerdo con distintas pautas de tratamiento durante periodos más o menos largos (desde 1 – 3 meses a más de un año) (8, 13, 19).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

El aminoácido triptófano, las triptaminas como grupo químico, y las lisergamidas como la LSD, se relacionan estructuralmente a nivel químico. Se hace necesario entender las principales similitudes y diferencias para así comprender el mecanismo de acción y sus efectos.

En primer lugar, el triptófano es un aminoácido esencial que forma parte de las proteínas. Su estructura incluye un anillo indólico y una cadena lateral alifática. La cadena lateral contiene un grupo amino, un grupo carboxilo y un anillo indol, que a su vez tiene un grupo amino en posición 3. Este aminoácido es precursor del neurotransmisor serotonina y del precursor del ácido lisérgico, el cual está involucrado en la síntesis de las lisergamidas. Respecto a las triptaminas, tienen un anillo indólico similar al del triptófano, aunque en su estructura incluyen variaciones de la cadena lateral y en la presencia de determinados grupos funcionales. Algunas triptaminas, como la serotonina, son neurotransmisores endógenos que actúan en el sistema serotoninérgico. Por último, las lisergamidas, como la LSD, son derivados del ácido lisérgico, que a su vez procede del hongo *Claviceps purpurea*. Comparten la estructura básica del anillo indólico con el triptófano y las triptaminas. La diferencia principal radica en la cadena lateral y en la presencia de grupos funcionales específicos. En resumen, estas tres sustancias tienen en común, en relación a su estructura química, que i) comparten un anillo indólico como parte de su estructura básica, ii) tienen relevancia en el contexto de la neurotransmisión y la función cerebral, y iii) tienen al aminoácido triptófano como precursor. Por el contrario, la cadena lateral y los grupos funcionales específicos difieren entre el triptófano, las triptaminas y las lisergamidas; las triptaminas pueden ser neurotransmisores endógenos, y solo las lisergamidas como la LSD tienen efectos psicodélicos notables (2, 3, 20).

Respecto a la LSD en particular, su estructura básica, tal y como se ha expuesto, incluye un anillo indólico. Su base estructural la conforma el ácido lisérgico, un compuesto que contiene un anillo ergolínic que es propio de las lisergamidas (1). En la posición 8 del anillo indólico, la LSD tiene una cadena lateral dietilamida. Este grupo incluye dos átomos de carbono (etil) unidos al átomo de nitrógeno del anillo indólico. Por último, además de la cadena lateral, la LSD presenta grupos funcionales específicos, como el grupo amida y otros grupos alifáticos. La estructura química única de la LSD le confiere afinidad por los receptores serotoninérgicos, en particular, los receptores 5-HT_{2A} en el sistema nervioso central. Aunque la estructura química de la LSD comparte similitudes con otros compuestos, sus propiedades únicas la distinguen como una sustancia psicodélica distintiva dentro de la familia de las lisergamidas (20).

Otras lisergamidas son, por ejemplo, la ergina (o LSA - ácido lisérgico amida), que se encuentra en diversas semillas, como las de la Morning Glory (*Ipomoea tricolor*) y el cornezuelo del centeno (*Claviceps purpurea*). La LSA también tiene propiedades psicoactivas, aunque sus efectos son generalmente más suaves que los de la LSD. La ergotamina es un alcaloide natural que también se encuentra en el cornezuelo del centeno y que no tiene propiedades psicoactivas (aunque se usa para el tratamiento de las migrañas). El BOL-148 (2-Bromo-LSD) es un derivado de la lisérgida que se usa como agonista selectivo de los receptores 5-HT_{2A} y, por extensión, como antagonista de la propia LSD. Además, diferentes modificaciones de la propia LSD han permitido generar análogos sintéticos de efectos similares como el 1V-LSD, 1B-LSD, 1D-LSD, 1P-LSD, o 1cP-LSD, entre otros (21).

3. MECANISMO DE ACCIÓN

La mayor parte de las sustancias psicodélicas tienen las mismas dianas, con la serotonina como denominador común de muchas de ellas y el receptor 5-HT_{2A} como receptor de unión (3, 5, 20). La LSD se une a distintos receptores relacionados con la homeostasis serotoninérgica, tales como los subreceptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{2A} o 5-HT_{2C}. A pesar de tantas aparentes similitudes con otros psicodélicos y neurotransmisores endógenos en su mecanismo de acción, la LSD tiene una serie de particularidades que la hace especial.

En primer lugar, una vez unido al receptor de serotonina, se produce un secuestro de la molécula mediado por una reconfiguración de las proteínas circundantes, que la mantienen unida durante mucho tiempo y que explica, al menos en parte, que su efecto se prologue durante muchas horas (2). Este periodo de tiempo puede prolongarse hasta 12 horas, momento a partir del cual se puede producir una liberación de la LSD o bien una absorción por parte de

la célula del propio receptor y del ligando unido. En segundo lugar, a diferencia de otras triptaminas, las lisergamidas tienen capacidad para unirse a otros receptores como el de la dopamina. En concreto, los receptores D1, D2, D3, D4 y D5. Este tipo de relaciones han sido esbozadas, y no del todo caracterizadas, en base a interacciones farmacológicas con compuestos antipsicóticos como la clorpromacina. En tercer lugar, la LSD tiene capacidad para unirse a receptores adrenérgicos y de histamina (2).

Obviamente, la afinidad que la LSD tenga para con todos estos tipos de receptores varía en función del receptor en sí. En este sentido, la constante de inhibición (K_i) es un parámetro útil, pues mide la capacidad de un fármaco para unirse y bloquear un receptor específico. De forma muy resumida, una K_i baja indica una alta afinidad, lo que significa que el fármaco tiene una mayor capacidad para unirse al receptor y ejercer su efecto, ya sea como agonista o antagonista. En relación con los receptores de serotonina, la LSD tiene constantes de inhibición que van de 1.1 (para el receptor 5-HT_{1A}) a 93 (para el receptor 5-HT_{1E}). La K_i de la LSD para el receptor 5-HT_{2a} es de 3.5. En relación con los receptores de dopamina, el rango de K_i va de 27 (para el receptor D3) a 340 (para el receptor D5). La K_i para el receptor adrenérgico α_2 es de 37, para el β_2 es de 740, y para el receptor H1 de histamina es de 1.540. De todo esto puede discernirse la acción que tendrá la molécula en relación a las distintas vías que puede activar a través de los diferentes tipos de receptores a los que pueda unirse (2). Otras lisergamidas como la LSA tienen capacidad de unirse a receptores muscarínicos.

A pesar de toda esta caracterización farmacológica, debe llamar la atención al lector el hecho de que, actuando sobre los receptores de la familia 5-HT tal y como lo hace la serotonina, la LSD ejerce unos efectos sobre el sistema nervioso que van más allá de los ejercidos por el ligando endógeno. No solo hablamos en términos biológicos —modificación de la percepción, alteración de la sensación frío/calor, etcétera—, sino de la experiencia psicodélica en sí misma, transformadora para el individuo en muchas ocasiones (5). Por ello, lo que quiera que suceda en la cascada de señalización dependiente de estos receptores sigue siendo un misterio. De la misma manera, para poder buscar explicación al potencial terapéutico que la LSD tiene, por ejemplo, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, es necesario estudiar la interacción que la molécula tenga con otros receptores localizados en el sistema nervioso central. De la misma manera, es importante profundizar en el estudio de las áreas del cerebro que se ven más afectadas por la acción de la molécula. Se sabe que los receptores serotoninérgicos están presentes en la corteza cerebral, en el sistema límbico o en el tálamo (2). De esta manera, los efectos derivados de la acción de la molécula se verán condicionados, de tal manera que no será lo mismo la acción que se derive de una activación mayoritaria de receptores localizados

en la corteza cerebral —involucrada en funciones cognitivas superiores como el pensamiento abstracto, la percepción sensorial y la toma de decisiones—, que la derivada de la acción sobre el sistema límbico, clave en la regulación de las emociones y la memoria.

Por tanto, si bien es cierto que el mecanismo de acción principal de las lisérgamidas está mediado por los receptores serotoninérgicos, se requiere mucha más investigación básica que nos permita entender las bases moleculares de la experiencia psicodélica, así como las potenciales aplicaciones terapéuticas.

4. USO CLÍNICO

El potencial terapéutico de la LSD se conoce desde la década de los 50, cuando se observó el efecto que tenía en la deshabituación del uso abusivo del alcohol (16, 17). Sus efectos sobre el sistema nervioso central llamaron la atención del Gobierno de los Estados Unidos, que la incluyó como parte de su proyecto de control mental MK-Ultra. En la actualidad, al albor del renacimiento psicodélico, la LSD regresa como el Ángel Caído y se estudia su potencial terapéutico en múltiples desórdenes mentales y cerebrales, en un momento histórico crucial en el que las patologías psicológicas y psiquiátricas hacen estragos en la población de la sociedad occidental. Como prueba del enorme interés que las sustancias psicodélicas tienen, la Comisión Europea anunció, a finales de enero de 2024, en el contexto del programa Horizon, la concesión de 6.5 millones de euros a un consorcio de 19 socios en 9 países diferentes (22), para llevar a cabo el primer ensayo clínico multicéntrico con psicodélicos (psilocibina, en este caso) en pacientes afectados de patologías crónicas graves como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la esclerosis lateral amiotrófica, con el objetivo de paliar el distrés existencial asociado a estas enfermedades (18).

Una particularidad de los tratamientos basados en psicodélicos es el amplio rango de dosis que se pueden utilizar. En el caso de la LSD, la dosis efectiva que garantiza una plena experiencia psicodélica está por encima de los 100 μg (9). Sin embargo, se han reportado efectos beneficios en patologías mentales como la ansiedad o la depresión mediante el empleo de microdosis ($< 20 \mu\text{g}$), que carecen de los efectos psicodélicos, pero mantienen sus efectos terapéuticos (8, 23). El mecanismo de acción detrás de esta aparente paradoja es desconocido. Debe considerarse que, en el primer escenario, el paciente recibe una única dosis que puede repetirse en varias sesiones posteriores espaciadas el suficiente tiempo como para que se produzca una correcta integración de la experiencia, mientras que, en el segundo escenario, el individuo toma pequeñas cantidades de la sustancia según distintos protocolos de administración,

durante un periodo que va de los 3 meses a más de un año. En cualquier caso, se haga de una forma o de otra, con una sustancia psicodélica o con otra, el papel que juegan el *set & setting* y la ulterior integración de la experiencia son elementos clave en el éxito de la terapia psicodélica (10).

4.1 Uso terapéutico de la LSD

Más allá de las potenciales aplicaciones que tiene la LSD en la deshabituación de hábitos tóxicos como el alcoholismo, algo que se sabe desde hace más de seis décadas (16), el foco está puesto en el manejo de patologías psicológicas como la ansiedad y la depresión (13). En todo caso, la batería de fármacos ya existentes en el mercado para combatir estos problemas es amplia. Los anti-depresivos y los ansiolíticos tienen moderadas tasas de éxito —en la depresión mayor, por ejemplo— y acarrear consecuencias indudables sobre los pacientes, sobre todo cuando se emplean diariamente durante largo tiempo: adicción, dependencia y, en algunos casos, muertes por intoxicaciones (24, 25). Por tanto, parece que el éxito asociado al correcto uso de los psicodélicos en este tipo de patologías se debe más a la experiencia psicodélica —transformadora en la mayoría de los casos—, que a un mecanismo biológico predecible y cartesiano. Sin duda, en el tratamiento de la depresión, es la psilocibina la sustancia que mayores evidencias acumula (13, 15). En lo concerniente a la LSD, la mayoría de los trabajos que reportan efectos beneficiosos de la sustancia en este tipo de patologías, lo hacen en protocolos de tratamiento con microdosis. Así lo han reportado varios estudios en relación con la ansiedad, de acuerdo a la Asociación para Estudios Multidisciplinares con Psicodélicos (MAPS). Debe resaltarse en este punto que el mecanismo de acción de los hongos mágicos, así como el de otros psicodélicos clásicos, está mediado por los mismos receptores serotoninérgicos a los que se une la LSD, lo que nos debe llevar de nuevo a reflexionar acerca de los mecanismos que hay más allá de la activación de un receptor común (5-HT) y que hace que los efectos terapéuticos varíen entre sustancias con mecanismos de acción comunes. La respuesta puede estar en la modulación de la neuroplasticidad cerebral, especialmente a nivel de la corteza prefrontal y el hipocampo (26).

A la LSD se le atribuyen propiedades neurogénicas, esto es, capacidad para generar nuevos tipos de neuronas (26). Existen evidencias científicas que demuestran cómo la LSD es capaz de incrementar la expresión génica del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), así como de la densidad de dendritas y sinapsis cerebrales, y el recuento de neuronas de distinta estirpe. Es por esto por lo que las lisergamidas han sido propuestas para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (27). Las experiencias sinestésicas ya planteaban el hecho de que se estuvieran produciendo comunicaciones entre neuronas no conectadas previamente, por lo

que estos hallazgos contribuyen a explicar fenómenos únicos y atribuibles a las sustancias psicodélicas. En el contexto de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso, los psicodélicos se usan también para paliar la depresión y la ansiedad asociadas al diagnóstico, tal y como se plantea en un ensayo clínico dirigido por el Dr. Albert Garcia-Romeu (número de protocolo: IRB00175915), del Centro para la Investigación de Psicodélicos y de la Consciencia de la Universidad Johns Hopkins, aunque en este caso es la psilocibina la sustancia ensayada.

De forma secundaria, se han planteado hipótesis acerca del papel que las lisergamidas puedan tener en la modulación del dolor, de la inflamación e, incluso, del insomnio. La capacidad de la LSD para activar el receptor H1 de histamina puede sostener esta hipótesis (28, 29). No en vano, la histamina está involucrada en la regulación del estado de vigilia y el ciclo del sueño, y contribuye a la inflamación y a la activación de diferentes células del sistema inmunitario. Estudios recientes han demostrado una interacción de la LSD con la vía JAK/STAT, que desempeña un papel fundamental en la respuesta inmunitaria, el desarrollo y la homeostasis celular (30). De igual forma, la relación existente entre la LSD y los receptores de dopamina sirve como hipótesis para establecer una relación con la modulación y la gestión del dolor. En este sentido, hay evidencias científicas acerca del papel beneficioso que tiene el ácido lisérgico en pacientes que sufren de migraña, cefalea asociada a estados hipertensivos, dolor ciático, artritis y fibromialgia, usando protocolos de alta dosis como en microdosis (2). No debe obviarse el hecho de que las constantes de inhibición para con estos receptores es superior a la que tiene para con los receptores de serotonina. Aun así, dada la seguridad de la sustancia, su nula capacidad de adicción y su escasa toxicidad (6), estas hipótesis merecen ser exploradas, pues pueden suponer un alivio muy importante a decenas de miles de personas aquejadas de dolor crónico.

Por último, señalaremos aquí el papel que tienen las sustancias psicodélicas —LSD y psilocibina, fundamentalmente— en el contexto de los cuidados paliativos y la gestión de la muerte inminente. En palabras de Antonio Escotado, “cuando se habla de drogas con alguien, uno lo hace con dos tipos de personas: las que las han probado y las que no”. Intentar explicar la experiencia psicodélica es algo complejo y difícil de entender por aquel que no ha tenido la experiencia. Entramos aquí en un campo que a la ciencia moderna le resulta incómodo, y que, a los acólitos de la medicina basada en la evidencia, fieles devotos de Descartes, les parece casi esotérico. Pero lo cierto es que la experiencia mística no puede ser desdeñada (18), pues es algo que a determinadas dosis puede acontecer. Baste para justificar esto el uso ritualístico ancestral que los psicodélicos naturales —psilocibina, mescalina, ayahuasca— han tenido desde el origen de los tiempos. Más allá del escepticismo cartesiano, cabe destacar el hecho de que el primer gran ensayo clínico aprobado en la Unión Europea con

psilocibina, y que tiene un presupuesto asignado de 6.5 millones de euros, se hará en pacientes terminales afectados por la enfermedad de Alzheimer (22). Los estudios ya realizados han mostrado que la sustancia es segura y bien tolerada en pacientes de edad avanzada. Escalas como la MEQ30 han sido validadas para evaluar la intensidad de la experiencia mística asociada al uso de psicodélicos, valorando diversas experiencias transformadoras tanto religiosas como espirituales. A pesar de la subjetividad de cada experiencia, parece evidente el poder que tienen las sustancias psicodélicas para generar estos estados alterados de conciencia que, en última instancia, pueden ayudar a los pacientes terminales a afrontar el último rito de paso de sus vidas.

4.2 Riesgos asociados al uso de las sustancias psicodélicas

A pesar de su potencial terapéutico, el uso de las sustancias psicodélicas no está exento de riesgos. En los últimos años se ha experimentado un crecimiento del uso de estas sustancias en contextos no estrictamente clínicos, relacionados con retiros espirituales colectivos guiados por *neochamanes* y personas sin formación reglada. Si bien es cierto que en la actualidad se imparten cursos de formación en terapia psicodélica, algunos de ellos llevados a cabo por instituciones internacionales de prestigio, otras formaciones de menor entidad han ido proliferando al amparo de cambios legislativos recientes. Un ejemplo de esta deriva es lo acaecido en el estado norteamericano de Oregón, que permite la emisión de permisos para realizar terapias psicodélicas a personas sin titulación superior, sin formación sanitaria previa y tras veinte horas de formación. En este sentido, se hace imprescindible que los cambios legislativos vayan de la mano de los hallazgos científicos, para evitar el lucro indiscriminado y los riesgos asociados al empleo de estas terapias. Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento ha puesto en marcha un grupo de trabajo que tiene como objetivo desarrollar unas guías de uso de la terapia psicodélica en el contexto legal y científico actual (31), y países como Alemania, Suiza, Australia o Ucrania, ya trabajan a nivel estatal en el desarrollo de protocolos clínicos normalizados (32).

Desde un punto de vista toxicológico se hace necesario diferenciar la aparición de efectos adversos agudos, que tienen lugar durante la toma o en los días inmediatamente posteriores, de los efectos adversos tardíos, relacionados, generalmente, con el uso reiterado de la sustancia en contextos no terapéuticos. Dentro de los primeros se pueden incluir las náuseas o la sensación de pánico asociado al consumo de, por ejemplo, mescalina o dimetiltriptamina (DMT), o la aparición del síndrome serotoninérgico asociado al uso de metilendeoximetanfetamina (MDMA) (12). No obstante, estos efectos adversos tienden a ser menores cuando el contexto de la toma es el adecuado (10). Un reciente estudio ha puesto de manifiesto la importancia de variables comúnmente no

consideradas, como la edad, como factores de riesgo para el desarrollo de efectos adversos asociados con el uso de sustancias psicodélicas (12).

El mal uso de las sustancias psicodélicas se ha asociado a la aparición de psicosis y otros episodios agudos relacionados con la integridad mental (11). Determinadas patologías mentales que no hayan debutado pueden aparecer tras el uso de estas sustancias. El ejemplo más paradigmático de esta situación es la esquizofrenia, una enfermedad con cierto componente hereditario que hace que, en el contexto de ensayos clínicos reglados, los candidatos con historia familiar de esta patología sean excluidos de los estudios. Sin embargo, es difícil discernir, especialmente en el contexto de la medicina de urgencia, una psicosis de un brote psicótico o de cualquier otra patología aguda psiquiátrica. De hecho, no existe evidencia científica sólida que establezca una relación firme entre el uso de psicodélicos y el desarrollo de psicosis, especialmente de aquellas que no sean agudas y pasajeras (33). A pesar de ello, la aparición de estos episodios es algo indeseable que requiere de una mayor investigación, no solo de la derivada diagnóstica sino del contexto relativo a la aparición del efecto adverso: tipo de sustancia, dosis, interacción con otras sustancias psicoactivas o lo relativo al *set & setting*. En el contexto terapéutico se hace imprescindible conocer la historia familiar relativa a la enfermedad mental, para poder realizar una adecuada selección de los pacientes, minimizar los efectos negativos de este tipo de terapias y conseguir mayores efectos beneficiosos (34).

El principal riesgo asociado al uso de estas sustancias es el epistémico, también llamado de cambio de creencias, que implica una desrealización del individuo y la afectación de la consciencia de forma temporalmente indefinida. Aunque el cambio de creencias es algo deseable en la terapia psicológica, este cambio debe de ser lento y en el sentido deseado. Los cambios de creencias están asociados al alivio de síntomas y mayor bienestar, motivo por el cual se consideran riesgos epistémicos y no clínicos. Sin embargo, los psicodélicos tienen la capacidad de producir cambios abruptos e imprevistos en los sistemas de creencias, lo que supone un riesgo añadido que debe ser tenido en cuenta (35). En la actualidad existe un ardiente debate acerca de los riesgos epistémicos asociados al uso de los psicodélicos (36). Independientemente de que algunos cambios de creencias son irrelevantes, otros pueden ser positivos y otros pueden ser negativos, e incluso nefastos (37), parece evidente que en el contexto clínico, tanto el terapeuta como el usuario, deben estar al corriente de este riesgo epistémico que, hasta ahora, no se había tenido en cuenta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hofmann A. Notes and documents concerning the discovery of LSD. 1970;1:148-50.
2. Oña G. Tu cerebro con psicodélicos. Madrid (España): Argonowta Digital; 2022.
3. Wacker D, Wang S, McCorvy JD, Betz RM, Venkatakrishnan AJ, Levit A, et al. Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor. *Cell*. 2017;168(3):377-89 e12.
4. Hofmann A. LSD: cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo. Barcelona (España): Arpa; 2018.
5. Chen Q, Tesmer JJG. A Receptor on Acid. *Cell*. 2017;168(3):339-41.
6. Henriquez-Hernandez LA, Rojas-Hernandez J, Quintana-Hernandez DJ, Borkel LF. Hofmann vs. Paracelsus: Do Psychedelics Defy the Basics of Toxicology?-A Systematic Review of the Main Ergolamines, Simple Tryptamines, and Phenylethylamines. *Toxics*. 2023;11(2).
7. Baquiran M, Keyes D, Al Khalili Y. Lysergic Acid Diethylamide Toxicity. *StatPearls*. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Daniel Keyes declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Yasir Al Khalili declares no relevant financial relationships with ineligible companies. 2024.
8. Polito V, Stevenson RJ. A systematic study of microdosing psychedelics. *PLoS One*. 2019;14(2):e0211023.
9. Liechti ME, Holze F. Dosing Psychedelics and MDMA. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;56:3-21.
10. Borkel LF, Rojas-Hernandez J, Henriquez-Hernandez LA, Santana Del Pino A, Quintana-Hernandez DJ. Set and setting predict psychopathology, well-being and meaningfulness of psychedelic experiences: a correlational study. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024;17(2):165-76.
11. Myran DT, Pugliese M, Xiao J, Kaster TS, Husain MI, Anderson KK, et al. Emergency Department Visits Involving Hallucinogen Use and Risk of Schizophrenia Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2024.
12. Rojas-Hernández J, Borkel LF, Quintana-Hernández DJ, del Pino AS, Henriquez-Hernández LA. Pattern of psychedelic substance use: a comparison between populations in Spain and South America using the Psychedelic Use Scale (PUS). *Current Psychology*. 2024;43(45):35083-98.
13. Bahji A, Lunskey I, Gutierrez G, Vazquez G. Efficacy and Safety of Four Psychedelic-Assisted Therapies for Adults with Symptoms of Depression, Anxiety, and Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Psychoactive Drugs*. 2023:1-16.
14. Bathje GJ, Majeski E, Kudowor M. Psychedelic integration: An analysis of the concept and its practice. *Front Psychol*. 2022;13:824077.

15. Nutt DJ, Peill JM, Weiss B, Godfrey K, Carhart-Harris RL, Erritzoe D. Psilocybin and Other Classic Psychedelics in Depression. *Curr Top Behav Neurosci.* 2024;66:149-74.
16. Sandison RA. The role of psychotropic drugs in individual therapy. *Bull World Health Organ.* 1959;21(4-5):495-503.
17. Sicignano D, Hernandez AV, Schiff B, Elmahy N, White CM. The impact of psychedelics on patients with alcohol use disorder: a systematic review with meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2024;40(2):293-302.
18. Sweeney MM, Nayak S, Hurwitz ES, Mitchell LN, Swift TC, Griffiths RR. Comparison of psychedelic and near-death or other non-ordinary experiences in changing attitudes about death and dying. *PLoS One.* 2022;17(8):e0271926.
19. Anderson T, Petranker R, Rosenbaum D, Weissman CR, Dinh-Williams LA, Hui K, et al. Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(2):731-40.
20. Mehta MA, Tricklebank MD. Chapter Eleven - Serotonin and the psychedelics. In: Tricklebank MD, Daly E, editors. *The Serotonin System: Academic Press*; 2019. p. 193-202.
21. Brandt SD, Kavanagh PV, Westphal F, Stratford A, Odland AU, Klein AK, et al. Return of the lysergamides. Part VI: Analytical and behavioural characterization of 1-cyclopropanoyl-d-lysergic acid diethylamide (1CP-LSD). *Drug Test Anal.* 2020;12(6):812-26.
22. EC. Psilocybin therapy for psychological distress in palliative care patients Génova (Suiza): European Commission; 2024 [Available from: <https://psychedelicalpha.com/news/european-union-grants-e6-5m-for-multi-site-psilocybin-study-in-palliative-patients>].
23. Rootman JM, Kryskow P, Harvey K, Stamets P, Santos-Braut E, Kuypers KPC, et al. Adults who microdose psychedelics report health related motivations and lower levels of anxiety and depression compared to non-microdosers. *Sci Rep.* 2021;11(1):22479.
24. Almeida-Gonzalez M, Boada LD, Burillo-Putze G, Henriquez-Hernandez LA, Luzardo OP, Quintana-Montesdeoca MP, et al. Ethanol and Medical Psychotropics Co-Consumption in European Countries: Results from a Three-Year Retrospective Study of Forensic Samples in Spain. *Toxics.* 2022;11(1).
25. Almeida-Gonzalez M, Boada LD, Henriquez-Hernandez LA, Luzardo OP, Zaragoza E, Burillo-Putze G, et al. Medical Psychotropics in Forensic Autopsies in European Countries: Results from a Three-Year Retrospective Study in Spain. *Toxics.* 2022;10(2).
26. Calder AE, Hasler G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48(1):104-12.
27. Sinha JK, Trisal A, Ghosh S, Gupta S, Singh KK, Han SS, et al. Psychedelics for alzheimer's disease-related dementia: Unveiling therapeutic possibilities and pathways. *Ageing Res Rev.* 2024;96:102211.

28. Green JP, Weinstein H, Maayani S. Defining the histamine H₂-receptor in brain: the interaction with LSD. *NIDA Res Monogr.* 1978(22):38-59.
29. Thompson C, Szabo A. Psychedelics as a novel approach to treating autoimmune conditions. *Immunology Letters.* 2020;228:45-54.
30. Chen K, He X, Li C, Ou Y, Li Y, Lai J, et al. Lysergic acid diethylamide causes mouse retinal damage by up-regulating p-JAK1/p-STAT1. *Cutan Ocul Toxicol.* 2020;39(2):106-10.
31. EC. Europe to establish regulatory guidance on psychedelics in 2024: European Commission; 2024 [Available from: <https://psychedelichealth.co.uk/2024/01/17/europe-establish-regulatory-guidance-psychedelics-2024/>].
32. Perez Rosal SR, La Torre JT, Birnkammer S, Chernoloz O, Williams MT, Faber SC. Expert recommendations for Germany's integration of psychedelic-assisted therapy. *BMC Med Educ.* 2024;24(1):1202.
33. Simonsson O, Goldberg SB, Chambers R, Osika W, Simonsson C, Hendricks PS. Psychedelic use and psychiatric risks. *Psychopharmacology (Berl).* 2023.
34. Lappin JM, Darke S, Farrell M. Psychotogenic potential of prescribed drugs. *Aust N Z J Psychiatry.* 2023;57(6):777-9.
35. Caporuscio C, Fink SB. Epistemic Risk Reduction in Psychedelic-Assisted Therapy. *Curr Top Behav Neurosci.* 2024.
36. Gładziejewski P. From Altered States to Metaphysics: The Epistemic Status of Psychedelic-induced Metaphysical Beliefs. *Review of Philosophy and Psychology.* 2023.
37. Letheby C. The epistemic innocence of psychedelic states. *Consciousness and Cognition.* 2016;39:28-37.

BETA-CARBOLINAS

Victoria Lobo Antuña
Fernando Alonso Ecenarro
Guillermo Burillo Putze
Benjamín Climent Díaz

1. GENERALIDADES

Las beta-carbolinas constituyen una clase de compuestos químicos caracterizados por sus propiedades psicodélicas. Son sustancias que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, comúnmente conocidas por ser empleadas por las culturas indígenas de América del Sur en preparaciones psicoactivas con fines sagrados, siendo el mejor ejemplo de ello la ayahuasca. Las beta-carbolinas son uno de los componentes clave de esta infusión milenaria al desempeñar un papel significativo en su metabolismo.

La ayahuasca es una bebida con propiedades alucinógenas utilizada tradicionalmente en rituales y ceremonias espirituales por poblaciones indígenas del Amazonas. El término Ayahuasca proviene de la combinación de dos palabras de origen quechua, una lengua indígena ampliamente hablada en la región amazónica: *aya-* traducido como “espíritu”, “antepasado” o “alma” y *-waska* traducido como “enredadera”, “raíz” o “liana”. De esta forma el término “ayahuasca” podría ser interpretado como “liana del alma/espíritu”, palabra empleada por los Quechuas para designar a estas infusiones psicoactivas por su poder para comunicarse con los espíritus (1, 2, 3). Si bien ayahuasca es el término más común utilizado para designar a esta droga, se le conoce también por otros nombres como yagé, caapi daime, natema, pinde o vegetal (1, 2, 4).

El consumo de la ayahuasca se extiende a lo largo de las distintas regiones amazónicas, entre las que se incluyen Brasil, Bolivia, Ecuador, Colombia o Perú.

Esta sustancia psicoactiva se caracteriza por inducir alteraciones en la percepción visual y del pensamiento, generando un estado transitorio de conciencia caracterizado por introspección, intensificación sensorial, alucinaciones visuales, expansión de la conciencia y sensación de conexión espiritual. Esto la convierte en una droga muy atractiva para ser utilizada por estas poblaciones en prácticas espirituales, ritos chamánicos, incluso con fines medicinales (5, 6). En las últimas décadas se ha modificado este patrón de consumo y se ha observado una demanda creciente de ayahuasca por parte de turistas de todo el mundo, que acuden a estos países en busca de experiencias espirituales, fomentando de esta forma el “drug tourism” (tendencia conocida en español como narcoturismo). En países occidentalizados su uso también se ha extendido, trascendiendo su aplicación tradicional, y adaptándose con fines recreativos (7, 8).

Esta bebida amarga de color café se elabora típicamente a partir de la cocción durante horas de la corteza de la liana *Banisteriopsis caapi* (que contiene alcaloides beta-carbolinas) y hojas del arbusto *Psychotria viridis* (que proporcionan el alucinógeno N,N-dimetiltriptamina, DMT), una combinación con efectos sinérgicos. (9, 10). DMT, un potente alucinógeno, es inactivo cuando se consume por vía oral debido a su degradación por la monoaminoxidasa (MAO) intestinal. Las B-carbolinas, sin embargo, son inhibidores reversibles muy activos de la MAO, de forma que pueden proteger a la DMT de la desaminación, haciéndola oralmente activa (10).

Hay un centenar de especies de plantas que contienen beta-carbolinas y más de 70 especies que contienen DMT, existiendo teóricamente miles de combinaciones que podrían provocar el efecto de la ayahuasca. Como fuente de beta-carbolinas se suelen usar el tallo de la planta *Banisteriopsis caapi*, aunque también pueden utilizarse otros compuestos como las semillas de *Peganum harmala* (también conocida como Ruda Siria), que tiene unos niveles más altos de beta-carbolinas (2-7% de alcaloides comparados con un promedio de 0.45% de la *B. caapi*) (10, 11). Se han utilizado diversas fuentes de triptaminas, como las hojas de los arbustos *Psychotria viridis*, *Psychotria carthagenensis* o *Diplopterys cabrerana*. En la actualidad, una de las fuentes de triptaminas más utilizadas en la preparación de la ayahuasca es también la corteza de la raíz de *Mimosa tenuiflora*, anteriormente conocida como *M. hostilis*. Es una fuente abundante de DMT, habiéndose aislado casi en un 0,6% de sus raíces, concentraciones más altas que las hojas de las especies *Psychotria* y *Diplopterys* utilizadas tradicionalmente, que tienen un contenido promedio de DMT de 0.20%. (10).

Las beta-carbolinas desempeñan por tanto un papel fundamental en la ayahuasca, potenciando los efectos psicoactivos del DMT y permitiendo la experiencia psicodélica única asociada a esta bebida. Existen distintos tipos de beta-carbolinas; las constituyentes principales de la ayahuasca, son la harmina,

harmalina y tetrahidroharmina (también denominada norharmano). Todas ellas comparten la raíz “*harm*” y son comúnmente denominadas alcaloides harmala. Esto encuentra su origen en la harmina, aislada por primera vez de la *Peganum harmala*. (12, 13).

Son compuestos químicos con una amplia distribución en la naturaleza ya que pueden encontrarse no solamente en plantas, sino también en hongos y una gran variedad de tejidos animales. Se ha descrito también su presencia en el humo del tabaco y en la superficie de carne y pescado carbonizados (14). Actualmente se dispone también de beta-carbolinas sintéticas.

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

Las beta-carbolinas son una clase de alcaloides del indol que derivan del aminoácido L-triptófano y se caracterizan por tener un anillo tricíclico de pirido-3,4 indol en su estructura. Este anillo tricíclico es resultado de la fusión de un anillo de indol, un anillo pirrol y un anillo de benceno. En función de la saturación del anillo pirrol, las beta-carbolinas pueden diferenciarse en 2 grupos: beta-carbolinas insaturadas, también denominadas totalmente aromáticas, como la harmina, o beta-carbolinas saturadas. Éstas a su vez se dividen en parcialmente saturadas (dihidro-beta-carbolinas), como la *harmalina*, y totalmente saturadas (tetrahidro-beta-carbolinas), como la tetrahidroharmina (15, 16).

3. MECANISMO DE ACCIÓN

Las beta-carbolinas son inhibidores potentes de la MAO, especialmente de su isoforma A, actuando de forma reversible y competitiva sobre ella (15, 16).

La MAO es una enzima unida a la membrana mitocondrial ampliamente distribuida en los tejidos humanos, incluyendo intestino, hígado, cerebro, pulmón, plasma y plaquetas. Esta enzima es responsable de la degradación de aminas endógenas y exógenas por desaminación oxidativa, principalmente neurotransmisores amina como serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), dopamina (DA) y beta-feniletilamina (PEA). La MAO tiene 2 isoformas: MAO-A y MAO-B. La 5-HT y NE son primariamente oxidadas por la MAO-A mientras que PEA es predominantemente oxidado por la isoforma B. La DA puede ser oxidada por ambas formas de esta enzima (15, 16). De este modo, las beta-carbolinas van a impedir principalmente la degradación de serotonina y norepinefrina, y en menor medida de la dopamina.

La potencia inhibitoria de las beta-carbolinas se relaciona inversamente con su grado de saturación. Las beta-carbolinas insaturadas tienen por tanto una mayor potencia inhibitoria y su actividad disminuye a medida que aumenta la saturación de su anillo de pirrol. De esta forma la harmina es un inhibidor más potente que la harmalina y ésta a su vez más potente que la tetrahydroharmina (16, 10).

La inhibición de la MAO es considerado el principal mecanismo responsable de la actividad oral de la ayahuasca, al impedir la degradación de DMT por la MAO-A a nivel intestinal y hepático.

No obstante, con independencia de la ayahuasca, las beta-carbolinas tienen también actividad psicoactiva intrínseca ya que participan en la modulación de los niveles de neurotransmisores de amina a nivel del sistema nervioso central, bien mediante la inhibición de su metabolismo o por interacción directa con receptores específicos.

La tetrahydroharmina actúa fundamentalmente como inhibidor de la recaptación de la 5-HT, de forma que aumenta la concentración de este neurotransmisor en la hendidura sináptica. Se ha descrito a su vez la posibilidad de que estos compuestos actúen directamente sobre los receptores de 5-HT_{2A} o 5-HT_{2C} (1, 13, 16)

Se ha propuesto también la estimulación por parte de la harmina y la harmalina del flujo de salida de la dopamina, aumentando su liberación en el espacio sináptico. Del mismo modo, también se sugiere que la harmina actúa como inhibidor del transportador de DA, lo que resultaría también en altos niveles de DA en la hendidura. (13)

Las beta-carbolinas parecen inducir también cambios en la concentración del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). Se unen con afinidad variable a este complejo GABA, compitiendo con las benzodiazepinas por los sitios de unión. Sus efectos son distintos según la región cerebral: efecto excitatorio en hipocampo por disminución de la liberación de GABA y efecto inhibitorio en amígdala por aumento de la liberación de GABA, lo que sugiere la modulación de las vías implicadas en la memoria, aprendizaje y comportamiento emocional. (13, 16).

Estos compuestos tienen también afinidad por los receptores opioides delta y mu, actuando como agonistas parciales; esto se relacionaría con sus efectos euforizantes, analgésicos y sedantes. (16, 17).

4. METABOLISMO

La administración oral es la más utilizada en el consumo de las beta-carbolinas, no obstante, también se ha descrito su uso por vía parenteral. Aunque la información disponible sobre la farmacocinética de los alcaloides harmala es escasa, se sabe que el inicio del efecto psicotrópico tras la administración oral de harmina tiene lugar a los 20-30 minutos, alcanzando el efecto máximo al cabo de 30 minutos a 1 hora y durando hasta 6-8 horas. En el caso de la administración parenteral el inicio de los efectos es más rápido, presentándose a los 5-10 minutos y alcanzando un efecto máximo a los 30 minutos, con una duración de hasta 3-5 horas (1, 10, 12, 18, 19, 20).

La biodisponibilidad oral de las beta-carbolinas es baja, existiendo una gran variabilidad entre ellas, siendo mayor la biodisponibilidad de la harmalina frente a la harmina (21). Tienen además un alto grado de unión a proteínas y un alto volumen de distribución, alcanzando mayores concentraciones en el hígado, riñón, bazo y pulmón (13). Solamente la harmalina tiene capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (13)

Tras la ingesta oral las beta-carbolinas sufren un primer paso hepático. El complejo CYP450 hepático es responsable de su metabolización. Las principales isoenzimas implicadas son CYP1A2 y CYP2D6, que biotransforman la harmina, harmalina y tetrahidroharmina por O-desmetilación, dando lugar a sus metabolitos activos, el harmol, harmalol y tetrahidroharmol respectivamente. Estos compuestos son a su vez metabolizados a través de procesos metabólicos de fase II y excretados mayoritariamente en la bilis, y en mucha menor medida en la orina, como conjugados glucurónicos y/o de sulfato (1, 13, 18, 22).

5. CLÍNICA

La ayahuasca es una bebida con propiedades psicodélicas que induce cambios en la percepción, en las esferas afectivas, cognitivas y somáticas. Se caracteriza por producir una intensificación sensorial, con un aumento de la sensibilidad a los sonidos y alucinaciones visuales, que pueden manifestarse en forma de colores más vívidos, luces de caleidoscopio, formas geométricas, animales o seres sobrenaturales (6). Produce una sensación de armonía y paz interior y desencadena a su vez emociones intensas, invoca recuerdos y experiencias pasadas, provocando una sensación de conexión con el entorno y logrando con todo ello sensaciones de viaje astral o extracorporal (4, 6).

Además de su participación en la ayahuasca, las beta-carbolinas tienen propiedades alucinógenas inherentes. En las alucinaciones producidas por estos

compuestos no existe una distorsión de formas o cambios en la expresión de los rostros como ocurre con otros alucinógenos, sino que el entorno permanece inalterado. Puede ocurrir la superposición de imágenes en superficies, como paredes o techos, pero sin existir una percepción distorsionada de los elementos circundantes. Los contornos de los objetos pueden verse duplicados y las imágenes adquieren colores más intensos y vívidos (23). El consumo de estos compuestos conduce también a un estado de relajación que, combinado con el efecto alucinógeno, genera habitualmente un viaje psicodélico tranquilo de tipo onírico.

A nivel del sistema nervioso, central y periférico, producen también efectos analgésicos y antidepresivos, y se ha descrito tras su consumo estados de hipotermia y temblores de tipo extrapiramidal. Debido a sus propiedades y potencial terapéutico las beta-carbolinas han despertado interés en la investigación médica y se ha estudiado su aplicación en el tratamiento de la depresión, la ansiedad o la enfermedad de Alzheimer, entre otras enfermedades neuro-psiquiátricas (14, 18, 21, 24, 25).

Los efectos secundarios más frecuentes del consumo de beta-carbolinas son gastrointestinales ya que producen con frecuencia náuseas y vómitos. Tienen también efecto antiespasmódico, siendo útil en el tratamiento tradicional del dolor abdominal tipo cólico, al bloquear los distintos canales de calcio intestinales (2, 23).

A nivel cardiovascular las beta-carbolinas reducen la frecuencia cardíaca, produciendo bradicardia. Tienen asimismo efecto vasodilatador, fundamentalmente por activación de receptores adrenérgicos alfa-1 y aumento de óxido nítrico, pudiendo producir episodios transitorios de hipotensión (16, 24).

Otros efectos atribuidos a los alcaloides harmala son efectos antioxidantes y antitumorales, así como antimicrobianos, inmunomoduladores, osteogénicos o hipoglicemiantes. Tradicionalmente los alcaloides harmala han sido también utilizados como agentes abortivos (21, 24).

No hay evidencia de que el uso de ayahuasca genere dependencia ni tolerancia y el riesgo de sobredosis es bajo, encontrándose éste directamente relacionado con el uso previo o concurrente de sustancias serotoninérgicas (5).

6. RESUMEN

Las beta-carbolinas son sustancias con propiedades psicodélicas ampliamente distribuidas en la naturaleza. Proviene de la planta *Banisteriopsis caapi*, aunque existen también otras fuentes naturales como las semillas de *Peganum harmala*. Son conocidas principalmente por ser ingrediente de la ayahuasca, bebida psicodélica empleada tradicionalmente por las poblaciones indígenas, compuesta por beta-carbolinas (fundamentalmente harmina, harmalina o tetrahydroarmina) y DMT. El papel clave de las beta-carbolinas en la ayahuasca, además de sus propiedades alucinógenas intrínsecas, se basa en su capacidad para inhibir a la MAO, de forma que protegen al DMT ingerido por la vía oral de la desaminación, logrando con ello mayores efectos psicodélicos. La forma de consumo de estos compuestos es habitualmente por vía oral con un inicio de acción rápido y duración corta, generalmente limitada a 8 horas. Su metabolismo y excreción son fundamentalmente hepáticos. Son sustancias que producen efectos psicodélicos, generalmente alucinaciones visuales, con colores más intensos y vívidos, dando lugar a un “viaje” tranquilo de tipo onírico. Sus efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales con náuseas y vómitos pero pueden asociarse también con bradicardia e hipotensión. Aunque su uso es cada vez más extendido como droga recreativa, no se ha descrito dependencia ni tolerancia relacionado con su consumo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Callaway JC, McKenna DJ, Grob CS, Brito GS, Raymon LP, Poland RE, Andrade EN, Andrade EO, Mash DC. Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *J Ethnopharmacol.* 1999 Jun;65(3):243-56
2. Simão AY, Gonçalves J, Duarte AP, Barroso M, Cristóvão AC, Gallardo E. Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: A Critical Review. *Medicines (Basel).* 2019 Oct 18;6(4):106.
3. Kjellgren A, Eriksson A, Norlander T. Experiences of encounters with ayahuasca-”the vine of the soul”. *J Psychoactive Drugs.* 2009 Dec;41(4):309-15.
4. Riba J, Rodríguez-Fornells A, Urbano G, Morte A, Antonijoan R, Montero M, Callaway JC, Barbanoj MJ. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Feb;154(1):85-95
5. Desmarchelier C, Gurni A, Ciccia G, Giulietti AM. Ritual and medicinal plants of the Ese’ejas of the Amazonian rainforest (Madre de Dios, Perú). *J Ethnopharmacol.* 1996 May;52(1):45-51.
6. Barbosa PC, Giglio JS, Dalgalarondo P. Altered states of consciousness and short-term psychological after-effects induced by the first time ritual use of ayahuasca in an urban context in Brazil. *J Psychoactive Drugs.* 2005 Jun;37(2):193-201.

7. Kjellgren A, Eriksson A, Norlander T. Experiences of encounters with ayahuasca—"the vine of the soul". *J Psychoactive Drugs*. 2009 Dec;41(4):309-15.
8. Cacic V, Potkonyak J, Marshall A. Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Sep 1;111(1-2):30-7.
9. Ott J. Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine. *J Psychoactive Drugs*. 1999 Apr-Jun;31(2):171-7.
10. McKenna DJ, Towers GH, Abbott F. Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and beta-carboline constituents of ayahuasca. *J Ethnopharmacol*. 1984 Apr;10(2):195-223.
11. Herraiz T, González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H. beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol*. 2010 Mar;48(3):839-45
12. Brito-da-Costa AM, Dias-da-Silva D, Gomes NGM, Dinis-Oliveira RJ, Madureira-Carvalho Á. Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N,N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Oct 23;13(11):334.
13. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, Friedlander P, Feilding A, Riba J. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull*. 2016 Sep;126(Pt 1):89-101.
14. Airaksinen MM, Kari I. Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part I: Occurrence, origin and metabolism. *Med Biol*. 1981 Feb;59(1):21-34.
15. Benny F, Kumar S, Jayan J, Abdelgawad MA, Ghoneim MM, Kumar A, Manoharan A, Susan R, Sudevan ST, Mathew B. Review of β -carboline and its derivatives as selective MAO-A inhibitors. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2023 Apr 6:e2300091.
16. Airaksinen MM, Kari I. beta-Carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part II: Effects. *Med Biol*. 1981 Aug;59(4):190-211.
17. Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A. Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L.: possible mechanisms involved. *J Ethnopharmacol*. 2008 Feb 12;115(3):449-54.
18. Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A, Barbanoj MJ. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jul;306(1):73-83.
19. J.C. Callaway, L.P. Raymon, W.L. Hearn, D.J. McKenna, C.S. Grob, G.S. Brito, D.C. Mash, Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with Ayahuasca, *J. Anal. Toxicol*. 20 (1996) 492–497
20. Yritia M, Riba J, Ortuño J, Ramirez A, Castillo A, Alfaro Y, de la Torre R, Barbanoj MJ. Determination of N,N-dimethyltryptamine and beta-carboline alkaloids in human plasma following oral administration of Ayahuasca. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002 Nov 5;779(2):271-81.
21. Zhang L, Li D, Yu S. Pharmacological effects of harmine and its derivatives: a review. *Arch Pharm Res*. 2020 Dec;43(12):1259-1275.

22. Guan Y, Louis ED, Zheng W. Toxicokinetics of tremorogenic natural products, harmine and harmine, in male Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2001 Dec 21;64(8):645-60.
23. Naranjo, C. Psychotropic properties of the harmala alkaloids. In *Ethnopharmacologic Search from Psychoactive Drugs*; Efron, D.H., Holmstedt, B., Kline, N.S., Eds.; United States Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 1967; 385–391.
24. Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Asghari MH, Shayegh J. Pharmacological and therapeutic effects of Peganum harmala and its main alkaloids. *Pharmacogn Rev*. 2013 Jul;7(14):199-212.
25. Guan Y, Louis ED, Zheng W. Toxicokinetics of tremorogenic natural products, harmine and harmine, in male Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*. 2001 Dec 21;64(8):645-60.
26. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*. 2007 Jan;102(1):24-34.

TRIPTAMINAS SUSTITUIDAS DE MANERA COMPLEJA (IBOGAÍNA)

Andrea Catalán Redón
Miguel Galicia Paredes
Fernando Alonso Ecenarro
Guillermo Burillo Putze

1. GENERALIDADES

La ibogaína es un alcaloide psicoactivo presente en la raíz de la planta *Tabernanthe iboga* (**Imagen 1**), conocida comúnmente como iboga y originaria de África occidental. Dentro de la familia de las *Apocynaceae*, los géneros *Catharanthus*, *Corynanthe* o *Aspidosperma*, también presenta alcaloides de la iboga, los cuales están siendo investigados. En la actualidad, se han identificado más de 100 tipos de alcaloides indol de iboga naturales o sintéticos (1).

Desde hace siglos, la ibogaína ha sido empleada por la religión indígena Bwiti originaria de Gabón. Se cree que los bantúes fueron la primera étnica en practicarla y posteriormente fueron seguidos por los pigmeos. En estas



Imagen 1. *Tabernanthe iboga*
(Creative commons Wikipedia)

ceremonias rituales se ingieren virutas de la corteza de la raíz de la planta *Tabernanthe iboga* con el fin de experimentar sus efectos alucinógenos (2).

Por sus efectos psicoestimulantes fue empleada como tratamiento de la astenia y la depresión en Francia, administrada en comprimidos de 8 mg y comercializada bajo el nombre de Lamberene®. Su uso comenzó en 1939 y finalizó en 1966, cuando fue considerada ilegal tras ser clasificada como alucinógeno y estimulante con potencial riesgo para la salud humana, en la Asamblea Mundial de la Salud e incluida en la Lista I de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU. (FDA) (3-5).

A lo largo de los años, se ha estudiado su empleo en el tratamiento de adicciones a sustancias tóxicas como los opioides, la heroína o la cocaína, debido a sus propiedades “anti-adictivas”, ya que varios estudios han demostrado disminuir el síndrome de abstinencia, principalmente a opioides, así como el *craving*, definido como el deseo de consumir una sustancia para desencadenar sus efectos (6-8). Actualmente no hay estudios en humanos concluyentes como para recomendar el uso de ibogaína, debido a la falta de ensayos clínicos fase I sobre tolerancia y seguridad y al reporte de varias muertes asociadas a su consumo, principalmente debido a su cardiotoxicidad (9,10).

Los estudios realizados concluyen que no produce efectos gratificantes o aversivos, por lo que no presenta un posible uso recreativo, y además, no se han observado síntomas o signos de abstinencia relacionados con su consumo (1,9).

A pesar de ser considerada como ilegal en Estados Unidos y Europa, su utilización se encuentra en aumento ya que se emplea en clínicas de desintoxicación o para la autoadministración tras su compra por internet, en el tratamiento de las adicciones (1,2).

En 2012, el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de EE.UU. (NIDA) aprobó la producción de 18-metoxicoronaridina (18-MC), un alcaloide sintético de la iboga con menor cardiotoxicidad, para el estudio del tratamiento en el trastorno por uso de sustancias. Finalmente, en el 2020 se creó un análogo de la ibogaína, sin efectos tóxicos o alucinógenos, que se encuentra en estudio para el tratamiento de la dependencia a sustancias tóxicas, conocido como Tabernanthalog © o 8-metoxi-3-metil-1H,2H,3H,4H,5H,6H-azepino[4,5-b]indol (1).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

La ibogaína o también conocida como 10-metoxiibogamina en el sistema Le Men y Taylor, es un alcaloide indol cuya fórmula molecular es $C_{20}H_{26}N_2O$ (**Figura 1**). Su estructura es similar a la ibogamina pero el grupo hidrógeno es sustituido por un grupo metoxi. Su estructura incluye una tetrahidroazepina de 7 miembros, una isoquinuclidina bicíclica y un grupo indol. Se encuentra presente en la corteza de la raíz seca del arbusto *Tabernanthe iboga*, con un porcentaje de alcaloides del 5 al 6%. Es insoluble en agua, pero soluble en etanol, éter, cloroformo, benceno y acetona.

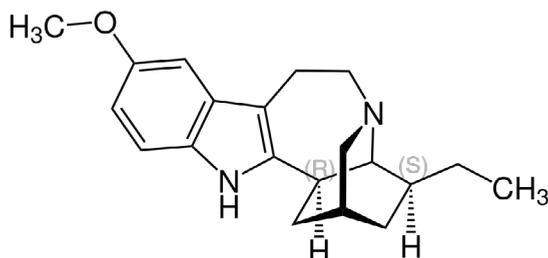


Figura 1. Estructura química ibogaína

Creative Commons Wikipedia

La ibogaína es convertida en noribogaína, su principal metabolito activo, mediante un proceso de desmetilación. También es conocida como O-desmetilibogaína o 10-hidroxiibogamina.

La 18-Metoxicoronaridina (18-MC) es un derivado sintético con eficacia similar y menor toxicidad, por lo que se está estudiando su empleo en el tratamiento de trastornos por consumo de sustancias (4,6).

3. MECANISMO DE ACCIÓN

Se desconoce el mecanismo de acción específico de la ibogaína, ya que tanto esta como su metabolito activo, provocan interacciones complejas entre los diferentes sistemas de neurotransmisión, ya que tienen afinidad por múltiples sitios de unión (5-6,11-12).

Actúan como antagonistas no competitivos de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), los cuales se cree que se encuentran implicados en el control

de las adicciones, por lo que son diana para el desarrollo de nuevos fármacos anti-adictivos.

Son agonistas de los receptores opioides μ , lo cual explicaría su eficacia frente a la abstinencia a opioides, sin afectar a la nocicepción o percepción del dolor. También actúan como agonistas a nivel de los receptores κ , lo que justificaría la reducción del consumo de cocaína y opioides, así como la reducción de la actividad motora provocada por el consumo de morfina (13).

A nivel del sistema serotoninérgico, son inhibidores del transportador de serotonina (SERT), lo cual provoca un aumento de los niveles de serotonina a nivel del núcleo accumbens, ya que bloquea su captación y aumenta su liberación, siendo responsables de los efectos antidepresivos. En cambio, los estudios sugieren que actúa como agonistas de los receptores 5-HT_{2A}, siendo el principal mecanismo por el que se producen los efectos alucinógenos.

Actúan como inhibidores competitivos del transportador de dopamina (DAT), lo que conlleva una reducción de sus concentraciones a nivel del sistema nervioso central, sin afectar a la recaptación de noradrenalina.

A nivel de los receptores muscarínicos actúan como inhibidores débiles y no selectivos, lo que justificaría la disminución de la frecuencia cardíaca y la lentificación de las disincronías en el electroencefalograma.

Son inhibidores no competitivos de los receptores nicotínicos alfa-3 beta-4 de acetilcolina, lo que produciría los efectos observados en la reducción del consumo de alcohol y nicotina. Finalmente, presentan afinidad por los receptores sigma 2, cuya afinidad es la responsable de los efectos neurotóxicos y las alucinaciones.

Al participar a nivel de múltiples receptores, se podrían explicar sus efectos sobre los síntomas de abstinencia (agonismo de receptores opioides), la búsqueda de sustancias (antagonismo NMDA e inhibición DAT) y la depresión posterior al síndrome de abstinencia (inhibición SERT). Debido a esto, su empleo en la dependencia a opioides es una de las principales causas por la que los adictos la consumen, más que por su uso recreativo (1).

Se cree que la ibogaína puede tener efectos en la reversión de cambios neuroadaptativos relacionados con la tolerancia a las drogas, debido a que los efectos a largo plazo o persistentes, no quedan justificados por metabolitos de vida media larga. Probablemente dichos efectos se encuentren relacionados con modificaciones a nivel de segundos mensajeros, ya que se ha observado un efecto inhibitorio de la adenil-ciclasa tras la administración de ibogaína.

En varios estudios ha demostrado reducir los síntomas de abstinencia a opioides, así como el deseo de consumir, tanto a corto como a medio plazo, debido a que es una sustancia altamente lipófila, que se almacena en el tejido adiposo. Dichos estudios presentan limitaciones metodológicas y se han realizado en un ambiente informal, preocupando especialmente sus efectos adversos y problemas de seguridad. Se ha descrito toxicidad neurológica en ratas a nivel de las células de Purkinje en el cerebelo y efectos cardiotoxicos, ya que provoca arritmias mortales al inhibir los canales hERG implicados en la repolarización cardiaca (6-8).

En cambio, su derivado sintético 18-MC ha demostrado no ejercer efecto a nivel de los receptores NMDA y del transportador de serotonina, por lo que sus efectos son similares, pero con menor toxicidad. También se ha aprobado la investigación con *tabernanthalog* (TBG), otro análogo sintético, con efectos similares a los antidepresivos, que ha demostrado reducir la búsqueda de heroína y alcohol en roedores, sin efectos alucinógenos (14-16).

Las cuatro sustancias (ibogaína, noribogaína, 18-MC y TBG) han demostrado en modelos animales disminuir el consumo y la búsqueda de diferentes sustancias adictivas, pero se requiere de ensayos clínicos en humanos para aceptar su indicación, ya que podría ser útil en el tratamiento del consumo de alcohol, opioides, cocaína o nicotina. Actualmente se aboga por el estudio de 18-MC y TBG, ya que tienen efectos similares, pero con menor cardiotoxicidad y sin provocar alucinaciones (14-16).

4. METABOLISMO

La mayoría de los estudios han sido realizados sobre ratas y ratones, por lo que se conoce poco sobre su farmacocinética en humanos (1,5,6).

La absorción de ibogaína por vía oral es variable y depende de la dosis administrada, así como de otros factores como el sexo, observándose una mayor biodisponibilidad en hembras que en machos al administrar la misma dosis. Las dosis empleadas en estudios realizados sobre humanos son de 500 a 800 mg de ibogaína, alcanzando su concentración máxima de 30-1250 ng/ml para ibogaína y de 700-1200 ng/ml para noribogaína, en plazo de tiempo de 2 a 5 horas tras su ingesta.

En cuanto a su distribución, presenta un importante “primer paso hepático”, por lo que su administración subcutánea alcanza niveles más elevados en los diferentes tejidos (plasma, cerebro, riñón), tratándose de una sustancia altamente lipófila, actuando el tejido adiposo como reservorio de la ibogaína y

la noribogaína. Esta característica es un factor limitante en su empleo ante sus posibles efectos tóxicos no previsible.

El metabolismo de la ibogaína se realiza a nivel hepático a través de una desmetilación por medio del citocromo P-450 2D6 (CYP2D6), que transforma la ibogaína en su principal metabolito activo, la noribogaína, siendo esta detectada a nivel del sistema nervioso central a los 15 minutos de su administración vía oral. También participan en el metabolismo hepático los citocromos CYP2C9 y CYP3A4.

Finalmente, la excreción se produce sobre todo a nivel renal y gastrointestinal (60-70%), presentando una vida media de 7,5 horas en humanos. El 90% de la ibogaína es eliminada a las 24 horas. En cambio, la noribogaína tarda más en eliminarse, debido a su acumulación en el tejido adiposo, siendo su vida media de 24 a 30 horas para 180 mg de noribogaína vía oral.

5. CLÍNICA

Entre sus efectos, destacan los efectos alucinógenos que son descritos como “sueños despiertos” ya que las alucinaciones son más intensas con los ojos cerrados y ofrecen una lectura panorámica de la memoria a largo plazo, permitiendo al sujeto realizar una reflexión sobre su pasado, de ahí su empleo en el síndrome de abstinencia o en la deshabitación. Su consumo es principalmente con fines terapéuticos, quedando su uso recreativo como anecdótico (1,2,6).

Los sujetos que realizan el tratamiento con ibogaína suelen hacerlo en habitaciones tranquilas y oscuras, que permiten la introspección y evitan los vómitos, los cuales son más frecuentes con los movimientos. La experiencia subjetiva de su uso se ha dividido en tres etapas:

- Etapa aguda o “sueños despiertos”: se produce entre la primera y tercera hora de su ingesta, con una duración aproximada de 4 a 8 horas. Predominan las experiencias que permiten una lectura panorámica del pasado. Los sujetos describen un camino que recorren flotando a cerca de su pasado, sin alucinaciones auditivas y visuales intrusivas o molestas.
- Etapa evaluativa: comienza a las 4 u 8 horas de la ingesta, con una duración de 8 a 20 horas. En esta etapa se realiza una reflexión sobre la experiencia interna vivida, sin prestar atención a estímulos externos.
- Etapa residual: se produce entre las 12 y 24 horas posteriores a la ingesta y su duración es de 24 a 72 horas. Se produce un retorno de la atención al entorno externo, con una leve excitación y disminución de la necesidad de dormir durante días o semanas.

Entre sus efectos adversos se han descrito episodios autolimitados de vómitos, dolor muscular, temblores y ataxia, así como alteraciones de la frecuencia cardíaca (bradicardia) y de la presión arterial (hipotensión). También, se han descrito casos de psicosis y manía inducida tras su consumo (5,10).

Respecto a los temblores se ha observado que son dependientes de la presencia de un grupo metoxi en la posición 10 u 11 en su estructura química. En cambio, no se presentan o disminuyen, si el grupo metoxi se encuentra en la posición 16, como ocurre con la noribogaína o la 18-MC. Además, se ha demostrado que no son dosis-dependientes (1).

Se desconoce la tasa de mortalidad debido a la falta de estudios rigurosos, pero es conocido que la principal causa de muerte es la cardiotoxicidad, debido a la inhibición de los canales hERG que provocan prolongación del intervalo QT, arritmias mortales y paro cardíaco. También se han descrito casos de fallecimiento por neurotoxicidad, secundarios a convulsiones y coma (4, 17, 18). En la literatura, el uso concomitante de otras drogas y la presencia de condiciones médicas preexistentes, como las arritmias o la arterioesclerosis, se han considerado como factores de riesgo para un desenlace fatal (5,9,10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Köck P, Froelich K, Walter M, Lang U, Dürsteler KM. A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaïne. *J Subst Abuse Treat.* 2022 Jul;138:108717.
2. Alper, K. R., Lotsof, H. S., & Kaplan, C. D. (2008). The ibogaïne medical subculture. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(1), 9–24.
3. R. Goutarel, O. Gollnhofer, and R. Sillans, *Psyched. Mono. Essays* **6**, 70, 1993
4. Lavaud C, Massiot G. The Iboga Alkaloids. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;105:89-136
5. Litjens RP, Brunt TM. How toxic is ibogaïne? *Clin Toxicol (Phila).* 2016;54(4):297-302.
6. Alper, Kenneth. Chapter 1 Ibogaïne: A review. *The Alkaloids. Chemistry and biology.* (2001). 56. 1-38.
7. Wilkins, C., dos Santos, R. G., Sola, J., Aixal a, M., Cura, P., Moreno, E., Alcazar-Corcoles, M.A., Hallak, J. E. C., & Bouso, J. C. Detoxification from methadone using low, repeated, and increasing doses of ibogaïne: A case report. *Journal of Psychedelic Studies*, 2017;1(1), 29–34
8. Bogenschutz, M. P., Johnson, M. W. Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2016;64, 250–258.

9. Mosca A, Chiappini S, Miuli A, Mancusi G, Santovito MC, Di Carlo F, et al. Ibogaine/Noribogaine in the Treatment of Substance Use Disorders: A Systematic Review of the Current Literature. *Curr Neuropharmacol*. 2023;21(11):2178-2194.
10. Ona G, Rocha JM, Bouso JC, Hallak JEC, Borràs T, Colomina MT, et al. The adverse events of ibogaine in humans: an updated systematic review of the literature (2015-2020). *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Jun;239(6):1977-1987.
11. Dos Santos, R. G., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. C. The antiaddictive effects of ibogaine: A systematic literature review of human studies. *Journal of Psychedelic Studies*, 2016;1(1), 20–28
12. Winkelman, M. Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: Evaluating treatments with LSD, peyote, ibogaine and ayahuasca. *Current Drug Abuse Reviews*, 2014;7(2), 101–116.
13. Antonio T, Childers SR, Rothman RB, Dersch CM, King C, Kuehne M, et al. Effect of Iboga alkaloids on μ -opioid receptor-coupled G protein activation. *PLoS One*. 2013 Oct 16;8(10)
14. Rezvani, A. H., Cauley, M. C., Slade, S., Wells, C., Glick, S., Rose, et al. Acute oral 18-methoxycoronaridine (18-MC) decreases both alcohol intake and IV nicotine self-administration in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2016;150–151, 153–157.
15. Heinsbroek JA, Giannotti G, Bonilla J, Olson DE, Peters J. Tabernantholol Reduces Motivation for Heroin and Alcohol in a Polydrug Use Model. *Psychedelic Med (New Rochelle)*. 2023 Jun 1;1(2):111-119
16. Cameron LP, Tombari RJ, Lu J, Pell AJ, Hurley ZQ, Ehinger Y, et al. A non-hallucinogenic psychedelic analogue with therapeutic potential. *Nature*. 2021 Jan;589(7842):474-479
17. Meisner JA, Wilcox SR, Richards JB. Ibogaine-associated cardiac arrest and death: case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016 Apr;6(2):95-8.
18. Alper, K., Bai, R., Liu, N., Fowler, S. J., Huang, X.-P., Priori, S. G., & Ruan, Y. hERG blockade by iboga alkaloids. *Cardiovascular Toxicology*, 2016;16(1), 14–22.

FENETILAMINAS

Victoria Lobo Antuña
Fernando Alonso Ecenarro
Miguel Galicia Paredes
Guillermo Burillo Putze
Benjamín Climent Díaz

1. GENERALIDADES

Las fenetilaminas son un grupo de sustancias aminas caracterizado por su potencia psicodélica y efectos estimulantes. Constituyen, junto a las lisérgamidas y triptaminas, una de las principales clases de alucinógenos, así como también uno de los grupos más numerosos y relevantes de las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) (1-5). Dentro de las fenetilaminas existe una amplia variedad de compuestos con diferentes efectos y propiedades biológicas.

Según su procedencia, las fenetilaminas pueden clasificarse en naturales o sintéticas.

Las fenetilaminas naturales proceden de distintas especies vegetales, como la nuez moscada, azafrán, perejil, cálamo aromático o el más conocido, el cactus peyote *Lophophora williamsii*. De esta especie de cactus proviene la mescalina, un alcaloide de origen vegetal y la primera fenetilamina alucinógena aislada, considerada el prototipo de las fenetilaminas psicodélicas (6, 7). Los cactus peyote, pequeños y sin espinas, son comúnmente denominados “cactus divinos”, en referencia a su uso milenario por los nativos del norte de México y sureste de los Estados Unidos en prácticas espirituales y medicinales (6). El peyote, de sabor amargo, puede consumirse fresco o seco, o bien sumergiéndolo en agua hirviendo para ser bebido o inyectado. Se considera en la actualidad una especie en peligro de extinción debido a su cultivo inapropiado (6, 7). Existe un capítulo específico de este libro centrado en la mescalina (Apartado 1, Capítulo 1).

Las fenetilaminas sintéticas representan la categoría más grande y popular de las “drogas de diseño”, y suponen a su vez un gran reservorio de sustancias nuevas y no probadas al ser fáciles de sintetizar. Las “drogas de síntesis o diseño” son sustancias psicoactivas de origen sintético creadas a partir de la modificación de la estructura química de determinados productos naturales o medicamentos, y que son sintetizadas en el laboratorio por métodos químicos sencillos (4). Fueron describiéndose por primera vez en los años 1960 con el objetivo de sortear la legislación frente a las drogas existentes, creándose análogos o derivados de las drogas en ese momento disponibles (8). Las modificaciones de su estructura química con diferentes sustituyentes son prácticamente ilimitadas, lo que permite crear una gran variedad de sustancias con diferentes perfiles de actividad, desde estimulantes hasta sustancias alucinógenas, facilitando la síntesis continua de nuevas drogas. Esta enorme capacidad para crear compuestos distintos con ligeras modificaciones contribuye a la proliferación de estas drogas en el mercado ilícito, permitiéndoles sortear la legislación vigente ya que, aunque son compuestos químicamente similares, tienen estructuras distintas, de forma que no son drogas específicamente proscritas (9).

Según los efectos perceptivos que producen las fenetilaminas sintéticas pueden clasificarse en sustancias entactógenas (estimulantes) o alucinógenas, aunque dependiendo de la dosis empleada pueden tener ambos efectos (5). Las sustancias entactógenas suelen asociarse también a efectos empatógenos (que generan empatía).

En el grupo de las fenetilaminas predominantemente entactógenas y/o empatógenas, también denominadas fenetilaminas clásicas, se incluyen la MDMA (3,4-metilendioxi metanfetamina), comúnmente denominada “éxtasis”, y sus análogos MDA (3,4-metilendioxi anfetamina, precursor del MDMA), MDEA (3,4-metilendioxi-N-etil anfetamina), MBDB (*N*-metil-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2-aminobutano o metilbenzodioxolbutanamina) o BK-MDMA o metilona (3,4-metilendioxi-N-metilcatinona) entre otros (4, 10-12). Existe un capítulo específico de este libro centrado en MDMA (Apartado 2, Capítulo 1).

Las fenetilaminas con efectos predominantemente alucinógenos o psicodélicos pueden dividirse a su vez, en función de su duración de acción, en sustancias de duración media (menor de 15 horas) o sustancias de larga duración (superior a 15 horas y hasta 72 horas) (4).

En el grupo de sustancias de duración media destaca la categoría de compuestos 2C. Este término hace referencia al acrónimo designado por Alexander Shulgin, empleado para describir los 2 carbonos entre el grupo amino y el anillo de benceno en su estructura química (13). La mayoría de drogas pertenecientes a esta categoría fueron sintetizadas y descritas por Shulgin entre los años 1970-

1980 y desde 1990 entraron en el mercado de las drogas ilegales como sustancias recreativas (12, 13, 14). Se conocen distintos compuestos de esta familia, resultado de la modificación de sus sustituyentes: 2C-B (4-bromo-2,5-dimetoxifenetilamina), también conocida como “*tusi*” o “*cocaína rosa*” (a pesar de no guardar relación con la cocaína), 2C-E (2,5-dimetoxi-4-etil-fenetilamina), 2C-I (2,5-dimetoxi-4-iodo-fenetilamina), entre otros, así como sus análogos fly (2C-B-Fly, 2C-E-fly, 2C-I-fly, etc) denominados así por su parecido estructural con una mosca (“fly” en inglés es mosca) o la subfamilia de 2-C-T-X (2C-T-2, 2C-T-4, 2C-T-7, 2C-T-21, etc). Otras fenetilaminas sustituidas con propiedades alucinógenas de duración media son Aleph (2,5-dimetoxi-4-metiloanfetamina) y TMA (3,4,5-metoxianfetamina) (4, 9, 12, 15-17).

Entre las fenetilaminas psicodélicas de larga duración destacan los compuestos *Bromo-DragonFly* (1-(8-bromobenzo [1,2-B; 4,5-b']-difuran-4-YL]-2-aminopropano) o su derivado el *3C-Bromo-DragonFly* (1-(8-bromobenzo [1,2-b,4-5-b']difuran-4-LT]-2-aminopropane), llamados así por su parecido estructural con una libélula (“dragonfly” en inglés). En esta subcategoría de fenetilaminas de larga duración se encuentran también la *PMA* (parametoxianfetamina) o los compuestos *DOx* como las sustancias *DOM* (2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina), *DOB* (2,5-dimetiloxi-4-bromoanfetamina) o *DOC* (4-cloro-2,5-dimetoxianfetamina), entre otros (4, 16).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

La estructura común de los derivados feniletilamínicos consiste de un anillo aromático de benceno (fenilo) unido a una cadena lateral de dos átomos de carbono y terminada en un grupo amina (-NH₂). Las fenetilaminas pueden variar en términos de longitud de su cadena de carbono y las sustituciones en el anillo aromático, lo que les da propiedades y efectos únicos. Dependiendo de las modificaciones en sus sustituyentes nos encontramos con distintos compuestos.

La mescalina consta de 3 grupos metóxido unidos al anillo en las posiciones 3, 4 y 5, además de una cadena lateral alifática con un grupo amino (6, 7).

El MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina) y sus análogos (MDA, MDEA, etc.) se caracterizan por presentar 2 grupos metilendioxi en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático (10, 11).

Las categorías 2C y DOx presentan un esqueleto de fenetilamina con 2 grupos metoxi en las posiciones 2 y 5 del anillo aromático y diferentes sustituyentes hidrofóbicos en la posición 4; y menos frecuentemente en las posiciones 3 y 6 del anillo (6, 8, 9, 13,19)

Bromo-dragonfly y su derivado 3C-Bromo-dragonfly pertenecen a una clase de sustancias denominadas benzodifuranos. Su estructura consta de 2 anillos furano a ambos lados del anillo benceno, que le confieren la forma de libélula que da lugar a su nombre (20).

3. MECANISMO DE ACCIÓN

Los derivados de la fenetilamina tienen una alta afinidad por los receptores de serotonina corticales, actuando fundamentalmente como agonistas parciales de los receptores 5-HT₂, responsable de sus principales efectos alucinógenos. Según el tipo de compuesto dentro de las distintas categorías de fenetilaminas se ha descrito también su participación en la liberación e inhibición de la recaptación de determinadas monoaminas (serotonina, dopamina y noradrenalina), así como en la inhibición de la monoaminoxidasa (MAO), enzima encargada de su degradación. Mientras que el carácter alucinógeno de estos compuestos está mediado por la actividad específica a nivel de los receptores de serotonina, su efecto estimulante está mediado por la acción de la dopamina, serotonina y noradrenalina.

La mescalina es un agonista de los receptores 5-HT_{2C} y en menor medida de los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, desencadenante de sus efectos psicodélicos (7). También ejerce su acción a través de la unión agonista a los receptores de noradrenalina alfa-1-A/2A y D1/2/3 de dopamina, responsable de sus efectos ansiolíticos, así como de la sensación de euforia y bienestar (6).

El MDMA se comporta como un simpaticomimético indirecto, actuando como agonista parcial de los receptores 5-HT y los receptores alfa-adrenérgicos. Induce la liberación de serotonina, dopamina y, en menor medida, noradrenalina, desde las vesículas de las terminaciones presinápticas hacia el espacio sináptico e inhibe a su vez a la MAO-A, lo que se manifiesta fisiológicamente produciendo efectos entactógenos y empatógenos, con templanza emocional, desinhibición social y apertura afectiva (10, 11, 21).

La información disponible sobre la farmacodinámica del resto de sustancias es menor, no obstante, sí que se conoce que los compuestos 2C tienen afinidad predominantemente por los receptores 5-HT_{2A}. Dentro de este grupo de sustancias el 2C-B presenta además agonismo parcial por los receptores 5-HT_{2C} y alfa-1-adrenérgicos (15). Existen también datos que sugieren que esta familia de drogas inhibe la recaptación de monoaminas, incluyendo serotonina, dopamina y noradrenalina (8, 21).

Los compuestos DOx son altamente selectivos sobre los subtipos de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, actuando como agonistas parciales (23). Bromo-dragonfly tiene gran afinidad por los receptores 5-HT₂ como agonista parcial y a su vez también alta afinidad por los receptores 5-HT_{1B} y 5HT_{1C}; es además un inhibidor competitivo de la MAO-A, lo que se relaciona con los efectos observados en sus intoxicaciones, fundamentalmente la vasoconstricción (24)

4. METABOLISMO (FARMACOCINÉTICA)

La forma de presentación de estas drogas es muy variada dependiendo del tipo de compuesto, siendo su consumo mayoritariamente oral, aunque también se ha descrito la vía de administración inhalada o inyectada. Se caracterizan por tener buena biodisponibilidad oral, con un inicio de sus efectos entre los 30-60 minutos y una duración variable dependiendo del tipo de sustancia. La gran mayoría tienen metabolismo hepático y su excreción es renal. A continuación, se explica de forma más detallada la farmacocinética de los principales compuestos feniletilamínicos.

La mescalina se presenta fundamentalmente en forma de tabletas o botones para su consumo por vía oral, pudiendo ser también ingerida en infusiones tras ser hervida, siendo menos frecuente su consumo inhalado o fumado. Es rápidamente absorbida en el tracto digestivo y se distribuye en su gran mayoría a los riñones e hígado, con alta unión a proteínas hepáticas, lo que retrasa su concentración en sangre, aumentando su vida media (de aproximadamente 6 horas) y retrasando la aparición de efectos. Tiene una baja liposolubilidad lo que condiciona una capacidad reducida para atravesar la barrera hematoencefálica, precisando de dosis más altas que otros alucinógenos para producir efectos similares. Usualmente sus efectos aparecen a los 30 minutos de su ingesta oral con un pico psicodélico a las 2 horas, desapareciendo tras 10-12 horas. El metabolismo principal de la mescalina es hepático por acción de la monoaminoxidasa que cataliza su desaminación oxidativa en un aldehído inestable (3,4,5-trimetoxifenilacetaldeído) que es rápidamente oxidado a TMPA (ácido trimetoxifenilacético) inactivo, que será metabolizado y posteriormente combinado con glutamina para ser eliminado en la orina (6, 7).

El MDMA puro se encuentra en forma de polvo de cristal, comercializándose también en forma de tabletas, comprimidos o “bombetas” con cubierta de papel de arroz, siendo mayoritariamente su consumo por la vía oral, aunque puede también ingerirse inhalado o inyectado. El MDMA se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, con un inicio de los efectos al cabo de 30 minutos. Alcanza su pico de concentración plasmática a las 2 horas de la

ingesta oral y la duración de sus efectos es de 4 horas, siendo su vida media de 8 horas (4, 10, 11). La toxicocinética del MDMA no es lineal sino exponencial, de forma que dosis pequeñas pueden traducirse en importantes niveles plasmáticos. Se metaboliza principalmente por la vía del citocromo hepático CYP2D6, que se encarga de su O-desmetilación. Posteriormente sufren metilación, catalizada por la catecol-O-metiltransferasa y/o conjugación de glucurónico/sulfato (8). La N-desmetilación de MDMA da lugar a 3,4-metilendioxfanfetamina (MDA), que, junto con otros análogos como el MDEA presenta un metabolismo similar al del MDMA (14).

Los compuestos pertenecientes a la categoría 2C generalmente se encuentran disponibles en tabletas, comprimidos, polvo o forma líquida y su ingesta suele ser oral o inhalada, siendo el inicio de acción de estas últimas más rápido, con una duración más corta (13). El inicio de los efectos y la duración de los mismos por la vía oral suele ser generalmente de 30-60 minutos y 8 horas respectivamente, aunque esto puede variar dependiendo del compuesto (8). El metabolismo principal de estas sustancias es la O-desmetilación en las posiciones 2 y 5 del anillo aromático y por desaminación seguida de oxidación o reducción al ácido o alcohol correspondiente (14). Las principales enzimas involucradas en la desaminación de los compuestos 2C son la monoaminoxidasa A y B (MAO-A y MAO-B), presentando una mayor afinidad por la MAO-A. Es por esto que pueden existir interacciones farmacológicas con los inhibidores de la monoaminoxidasa cuando se produce un consumo concomitante de ambas sustancias, con el consiguiente aumento de las concentraciones séricas de 2C y aumento del riesgo de su toxicidad (6, 19, 22). Las enzimas del citocromo hepático P450, y más en concreto el CYP2D6, juegan un papel menor en el metabolismo de los compuestos 2C (aunque sí se ha descrito su papel en el metabolismo de 2C-D, 2C-E, 2C-T-2, 2C-T-7 y 2C-B-fly). Su excreción es fundamentalmente renal, aunque algunas como la 2C-B-fly tienen también eliminación hepática (8, 14, 15, 25-28).

La información disponible sobre la farmacocinética del resto de compuestos es limitada, especialmente de las fenetilaminas sintéticas psicodélicas de larga duración.

Las drogas pertenecientes a la categoría DO-x se comercializan en forma de tabletas, cápsulas o polvo y sus efectos comienzan a las 2 horas, alcanzando una duración de hasta 20-30h. Su metabolismo es principalmente hepático, mediado por la MAO y su excreción es renal.

El Bromo-Dragonfly se encuentra en forma de polvo, píldoras y blotters, siendo su consumo mayoritariamente oral. El inicio de sus efectos suele ser entre 20-90 minutos y tiene una duración estimada de entre 10-24 horas, no

obstante, existe controversia sobre sus efectos al presentar una respuesta interindividual errática. Tiene alta unión a proteínas, lo que contribuye a su baja tasa de eliminación y mayor duración de su efecto. Su metabolismo es aún poco conocido, no estando claro la participación de las enzimas hepáticas en él. Su eliminación es renal, al igual que el resto de compuestos feniletilamínicos (24).

5. CLÍNICA

Las fenetilaminas, como se ha descrito, dependiendo del grupo al que pertenezcan producirán un cuadro clínico caracterizado predominantemente por efectos estimulantes o alucinógenos.

La mescalina es una droga psicodélica de baja potencia. Provoca alucinaciones, siendo las más características las de tipo visual, con distorsión en de las formas de los objetos y percepción de la luz de forma más intensa y brillante. Se asocia con hipersensibilidad al tacto y pueden percibirse los sonidos con un tono distorsionado. Puede aumentar también la sensibilidad emocional, lo que puede asociarse con una mayor introspección, así como sensación de euforia y unidad interpersonal (4-7).

El MDMA y sus análogos se caracterizan por presentar predominantemente efectos empatógenos y entactógenos. Tienen un poder energizante y desinhibidor, facilitando las relaciones interpersonales al generar una sensación subjetiva de apertura emocional e identificación afectiva con el otro. Suele acompañarse de hiperestesia táctil y de un incremento de la actividad psicomotriz que se sucede de letargia y anorexia en las siguientes 24 horas. Su análogo el MDA produce también efectos euforizantes intensos y se ha relacionado a su vez con efectos afrodisíacos. Los análogos MBDB y BK-MDMA tienen efectos similares al MDMA pero más suaves. Aunque esta familia de compuestos no se caracteriza por su actividad psicodélica, en algunas personas su consumo puede relacionarse con alteraciones sensoriales leves, fundamentalmente visuales, como la percepción de colores más vibrantes o cambios en la percepción del tiempo, especialmente con el MDA (4, 10, 11)

Las sustancias psicodélicas de media y larga duración como las drogas de la subfamilia 2C, DOx o bromo-dragon-fly, producen fundamentalmente alteración de las percepciones sensoriales, generalmente visuales, con distorsión de la percepción de las formas, con tridimensionalidad resaltada y colores vivos y brillantes. Dependiendo del tipo de sustancia puede tener también efectos euforizantes, con aumento de la energía, sentimiento de paz y bienestar interior, favoreciendo la introspección y las experiencias espirituales profundas. Bro-

mo-dragon-fly y DOM son drogas de gran potencia alucinógena y dentro de la categoría 2C, el compuesto 2C-E destaca por ser la sustancia más psicodélica, induciendo alucinaciones visuales de geometría compleja (4). En ocasiones estas experiencias pueden entremezclarse con sentimientos indeseados de confusión, paranoia y miedo, así como ataques de pánico y dificultad para asimilar la experiencia psicodélica, dando lugar a lo que se conoce como un “mal viaje” (4).

Los efectos indeseables del consumo de fenetilaminas se relacionan fundamentalmente con su toxicidad serotoninérgica y simpaticomimética (26).

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, consistente fundamentalmente en náuseas y vómitos intensos y ocasionalmente epigastralgia y diarrea (4).

A nivel cardiovascular se caracterizan por un aumento de la presión arterial y ritmo cardíaco, con el consiguiente riesgo de arritmias. Bromo-dragon-fly y DOM se caracterizan por ser potentes vasoconstrictores, con riesgo de necrosis y gangrena, pudiendo llegar a ser necesaria la amputación de extremidades. Desde el punto de vista respiratorio se ha descrito depresión respiratoria con bradipnea (4).

Otros efectos adversos frecuentes son la midriasis con visión borrosa, sequedad de boca, tensión mandibular, mialgia, agitación, ansiedad o nerviosismo. Puede acompañarse también de temblores, diaforesis, cefalea o hipertermia; ésta última debido al estímulo serotoninérgico en el centro termorregulador del hipotálamo, pudiendo estar también agravado por otros factores como la hiperactividad muscular, un aumento del metabolismo basal y la presencia de convulsiones.

Las fenetilaminas son compuestos con poca capacidad de adicción, no obstante, sí que se ha descrito dependencia psicológica y abuso con las fenetilaminas clásicas como el MDMA y MDA. El consumo prolongado en el tiempo de estas sustancias desarrolla tolerancia (4).

No existe un tratamiento específico para la intoxicación por estas sustancias. Se deberá realizar control sintomático y de soporte, con el objetivo principal de frenar la hiperactividad simpaticomimética (6, 10). Se deberá tranquilizar al paciente, disminuyendo los estímulos externos y recurriendo, si fuese necesario, al uso de ansiolíticos como las benzodiazepinas para reducir la agitación y controlar la aparición de convulsiones (4, 11, 12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Winter JC. Hallucinogens as discriminative stimuli in animals: LSD, phenethylamines, and tryptamines. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Apr;203(2):251-63.
2. J. B. Zawilska and J. Wojcieszak. Novel psychoactive substances: classification and general information. *Synthetic Cathinones*. 2018. Apr; 12: 11-24
3. Zapata F, Matey JM, Montalvo G, García-Ruiz C. Chemical classification of new psychoactive substances (NPS). *Microchemical Journal*, 2021, Apr;163:105877.
4. Iglesias Lepine ML, Echarte Pazos JL, Calpe Perarnau J, Mariñosa Marré M, Lloret Carbo J. Intoxicaciones por drogas de abuso. *FETOC*. 2009. Dec; 177-208.
5. Shafi A, Berry AJ, Sumnal H, Wood DM, Tracy DK. New psychoactive substances: a review and updates. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020; Sep 10: 1-21.
6. Vamvakopoulou IA, Narine KAD, Campbell I, Dyck JRB, Nutt DJ. Mescaline: The forgotten psychedelic. *Neuropharmacology*. 2023 Jan 1;222:109294.
7. Dinis-Oliveira RJ, Pereira CL, da Silva DD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Peyote and Mescaline: Clinical and Forensic Repercussions. *Curr Mol Pharmacol*. 2019;12(3):184-194.
8. Dean BV, Stellpflug SJ, Burnett AM, Engebretsen KM. 2C or not 2C: phenethylamine designer drug review. *J Med Toxicol*. 2013 Jun;9(2):172-8.
9. King LA. New phenethylamines in Europe. *Drug Test Anal*. 2014 Jul-Aug;6(7-8):808-18.
10. De la Torre R, Farré M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M, Segura J, Camí J. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit*. 2004 Apr;26(2):137-44.
11. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ*. 2001 Oct 2;165(7):917-28.
12. Schifano F, Papanti GD, Orsolini L, Corkery JM. Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogens. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016 Jul;9(7):943-54.
13. Shulgin AT, Shulgin A. *PIHKAL: a chemical love story*. Berkeley: Transform Press; 1991
14. Meyer MR, Maurer HH. Metabolism of designer drugs of abuse: an updated review. *Curr Drug Metab*. 2010 Jun 1;11(5):468-82.
15. Theobald DS, Maurer HH. Identification of monoamine oxidase and cytochrome P450 isoenzymes involved in the deamination of phenethylamine-derived designer drugs (2C-series). *Biochem Pharmacol*. 2007 Jan 15;73(2):287-97.
16. Mercolini, L. New Psychoactive Substances. *Critical Issues in Alcohol and Drugs of Abuse Testing*. 2019. (20): 247–258.
17. Zanda MT, Fattore L. Novel Psychoactive Substances: a New Behavioral and Mental Health Threat. *Addictive Substances and Neurological Disease*. 2017. (29): 341–353.

18. Herrmann ES, Johnson PS, Johnson MW, Vandrey R. Novel Drugs of Abuse: Cannabinoids, Stimulants and Hallucinogens.. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. 2016. 88 (3): 893–902.
19. Wagmann L, Hempel N, Richter LHJ, Brandt SD, Stratford A, Meyer MR. Phenethylamine-derived new psychoactive substances 2C-E-FLY, 2C-EF-FLY, and 2C-T-7-FLY: Investigations on their metabolic fate including isoenzyme activities and their toxicological detectability in urine screenings. *Drug Test Anal*. 2019 Oct;11(10):1507-1521.
20. Sachís-Fortea M et al, Drogas emergentes. Informes de la Comisión Clínica 6. Plan Nacional sobre Drogas. Gobierno de España. 2011. p92-95.
21. Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007 Jan;189(4):489-503.
22. Nagai F, Nonaka R, Satoh Hisashi Kamimura K. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 2007 Mar 22;559(2-3):132-7.
23. Kolaczynska, KE, Luethi D; Trachsel D, Hoener MC, Liechti ME. Receptor Interaction Profiles of 4-Alkoxy-Substituted 2,5-Dimethoxyphenethylamines and Related Amphetamines. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. Nov 10:1423.
24. Noble C, Holm NB, Mardal M, Linnet K. Bromo-dragonfly, a psychoactive benzodifuran, is resistant to hepatic metabolism and potently inhibits monoamine oxidase A. *Toxicol Lett*. 2018 Oct 1;295:397-407.
25. Maurer HH. Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit*. 2010 Oct;32(5):544-9.
26. Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging drugs of abuse. *Emerg Med Clin North Am*. 2014 Feb;32(1):1-28.
27. Meyer MR, Maurer HH. Metabolism of designer drugs of abuse: an updated review. *Curr Drug Metab*. 2010 Jun 1;11(5):468-82.
28. Carmo H, Hengstler JG, de Boer D, Ringel M, Remião F, Carvalho F, Fernandes E, dos Reis LA, Oesch F, de Lourdes Bastos M. Metabolic pathways of 4-bromo-2,5-dimethoxyphenethylamine (2C-B): analysis of phase I metabolism with hepatocytes of six species including human. *Toxicology*. 2005 Jan 5;206(1):75-89.



EMPATÓGENOS - ENTACTÓGENOS →

1. METILENDIOXIFENETILAMINAS SUSTITUIDAS
2. CANNABINOIDEÉRGICOS



METILENDIOXIFENETILAMINAS SUSTITUIDAS (AGENTES LIBERADORES DE SEROTONINA)

María Rodríguez García
Marina Parra Robert

1. GENERALIDADES

El MDMA o 3,4-metilendioxi metanfetamina, es una droga psicoactiva derivada de la anfetamina, sintetizada por primera vez en la segunda década del siglo XX (1). En España, coloquialmente es conocido como éxtasis por los efectos estimulantes que produce, como aumento de la energía y euforia. Otros nombres populares, más utilizados en países como Estados Unidos, son “Love Drug”, porque su consumo también ocasiona sensación de empatía y cercanía con los demás, o “Molly”, originado en el ámbito de la música electrónica ya que aumenta la percepción de la música, los colores y las luces (2,3).

La popularidad de esta droga ha aumentado en los últimos años, estimándose que, en Europa, más de dos millones de adultos consumen MDMA al año. Estos datos, posicionan actualmente al MDMA como la tercera droga más consumida entre la población europea, después del cannabis y la cocaína y encontrándose por delante de la considerada su predecesora, la anfetamina (4).

El MDMA, se encuentra de dos formas diferentes, pastillas o tabletas y polvo o cristales, con una pureza estimada de más del 60%. Entre los adulterantes más habituales del MDMA se incluyen otras sustancias con actividad estimulante como anfetamina o metanfetamina, mefedrona o 2-CB entre otros (5,6).

Debido a las propiedades farmacológicas que posee, diversos grupos se han encaminado al estudio de MDMA como opción terapéutica en el trastorno

del estrés postraumático, mostrando una mejora de los síntomas y del estado mental de los pacientes tratados con MDMA respecto a los grupos placebo (7-10). Sin embargo, su uso terapéutico no está autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ni contemplado en las guías de manejo clínico, por lo que todavía se necesitan más estudios que lo justifiquen.

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

El MDMA ($C_{11}H_{15}NO_2$) estructuralmente es (RS)-1-(1,3-metilenodioxifen-5-il)-N-metilpropan-2-amina, una feniletilamina, la estructura básica de los derivados anfetamínicos. A diferencia de la anfetamina, contiene un grupo metilendioxi unido al anillo de fenilo, un grupo metilo ($-CH_3$) unido al átomo de nitrógeno en la posición alfa (α) del carbono del anillo de fenilo y un grupo alquilo ($-CH_2$) en la posición beta (β) del nitrógeno (11). Debido a la presencia del carbono asimétrico en su estructura, el MDMA es la combinación de los dos enantiómeros: R(-)-MDMA y S(+)-MDMA. Algunos estudios han postulado que el enantiómero S produce una mayor liberación de serotonina, responsable de los efectos psicoestimulantes, mientras que el enantiómero R ocasiona efectos alucinógenos de la droga asociados al aumento en la liberación de dopamina (3).

3. MECANISMO DE ACCIÓN

Las formas más habituales de administración son la ingestión oral, sublingual y la inhalación nasal, siendo estas dos últimas las que proporcionan unos efectos más rápidos de la droga (12). Aunque existen casos aislados, la administración intravenosa no es habitual.

Cuando se administra por vía oral, aunque los efectos aparecen a partir de la media hora después de la ingesta, la concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 horas. El MDMA es metabolizado a nivel hepático principalmente por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) dando lugar a 3,4-dihidroxi metanfetamina, por lo que mutaciones en el gen que codifica para esta enzima condicionan su biodisponibilidad. Aunque en menor medida, el 3,4-metilendioxi anfetamina (MDA) es otro metabolito muy conocido del MDMA que también se ha comercializado como droga de abuso (13). Los metabolitos del MDMA se eliminan por vía renal junto con un pequeño porcentaje de la droga inalterada. Aunque la vida media del MDMA en el organismo oscila entre 7 y 9 horas, su eliminación depende de la cantidad de droga consumida, la frecuencia de consumo y el estado metabólico, así como del consumo concomitante de otras sustancias. Estos metabolitos pueden ser detectados en orina hasta 4 días después del consumo (3,13).

En general, los derivados anfetamínicos actúan sobre los sistemas de neurotransmisión serotoninérgica, dopaminérgico y noradrenérgico, aumentando la concentración de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Además, el MDMA inhibe la monoamino-oxidasa, disminuyendo la degradación de estos neurotransmisores y tiene acción directa sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₂, muscarínicos M₁, histamínicos H₁ y alfa-2-adrenérgicos (14,15).

A nivel de la serotonina, el éxtasis produce un aumento de su liberación y disminución de la recaptación, lo que se ha relacionado con los efectos eufóricos, empáticos, la sensación de bienestar que produce la droga y el aumento de la libido en algunos usuarios. Además, la inhibición de la recaptación de serotonina y el bloqueo de parte de su degradación hace que el efecto del MDMA se prolongue en el tiempo (16). Estos efectos estimulantes y euforizantes también se han relacionado con el incremento en la liberación de dopamina en el espacio sináptico (17). Sin embargo, en cuanto al efecto del MDMA sobre la liberación de la noradrenalina, es más bajo que sobre los otros neurotransmisores. El aumento en la concentración de noradrenalina se ha asociado con el aumento en la resistencia física, la capacidad para mantenerse despierto y el incremento en la capacidad de concentración que produce la droga (18). Aunque no hay evidencia científica que lo respalde, este efecto activador del sistema simpático, sumado al bloqueo de los receptores muscarínicos pueden ser los responsables de la dilatación de las pupilas que se producen en algunos consumidores, así como de otros efectos no deseados (19,20).

Por otro lado, los efectos adversos relacionados con el consumo de esta droga están relacionados con los efectos que produce a nivel cardiovascular (aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial), neurológico (ansiedad, irritabilidad, alteración de la memoria), en la regulación de la temperatura corporal (hipertermia y aumento de la sudoración) y del sueño (insomnio). Los pacientes con intoxicaciones agudas moderadas también pueden presentar náuseas o vómitos. Además, a dosis elevadas, el MDMA puede ocasionar alteraciones de la percepción del tiempo o experiencias visuales y auditivas que pueden derivar en ataques de pánico o psicosis (1, 21-23). En algunos casos, si la intoxicación es grave, puede ocasionar hemorragias internas (intracraneales, subaracnoideas), convulsiones, coma e infarto cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parrott A. C. Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Human psychopharmacology*. 2013; 28(4), 289–307.
2. Steele, T. D., McCann, U. D., & Ricaurte, G. A. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1994; 89(5), 539–551.
3. de la Torre, R., Farré, M., Roset, P. N., Pizarro, N., Abanades, S., Segura, M., Segura, J., & Camí, J. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Therapeutic drug monitoring*. 2004; 26(2), 137–144.
4. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, European drug report 2022 – Trends and developments, Publications Office of the European Union, 2022,
5. Brunt, T. M., Nagy, C., Bücheli, A., Martins, D., Ugarte, M., Beduwe, C., & Ventura Vilamala, M. Drug testing in Europe: monitoring results of the Trans European Drug Information (TEDI) project. *Drug testing and analysis*. 2017; 9(2), 188–198.
6. Cole, C., Jones, L., McVeigh, J., Kicman, A., Syed, Q., & Bellis, M. Adulterants in illicit drugs: a review of empirical evidence. *Drug testing and analysis*. 2011; 3(2), 89–96.
7. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology*. 2011 25(4), 439–452.
8. Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of psychopharmacology*. 2013; 27(1), 40–52.
9. Ot'alara G, M., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W., 3rd, Giron, S. G., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal of psychopharmacology*. 2018; 32(12), 1295–1307.
10. Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., & Emerson, A. Reduction in social anxiety after MDMA-assisted psychotherapy with autistic adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacology*. 2018; 235(11), 3137–3148.

11. Colado MI. Éxtasis (MDMA) y drogas de diseño: estructura, farmacología, mecanismos de acción y efectos en el ser humano. *Trastornos Adictivos*. 2008; 10 (3), 175-182
12. Kalant H. The pharmacology and toxicology of “ecstasy” (MDMA) and related drugs. *CMAJ : Canadian Medical Association journal*. 2001; 165(7), 917–928.
13. Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Torrens, M., Farré, A., Poyatos, L., Hladun, O., Sanvisens, A., Muga, R., & Farré, M. MDMA interactions with pharmaceuticals and drugs of abuse. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2020; 16(5), 357–369.
14. Verrico CD, Miller GM, Madras BK. MDMA (Ecstasy) and human dopamine, norepinephrine, and serotonin transporters: implications for MDMA-induced neurotoxicity and treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2007;189(4):489-503.
15. Van Wel JH, Kuypers KP, Theunissen EL, Bosker WM, Bakker K, Ramaekers JG. Effects of acute MDMA intoxication on mood and impulsivity: role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ receptors. *PLoS One*. 2012;7(7):e40187.
16. Ricaurte, G. A., Yuan, J., & McCann, U. D. (2000). (+/-) 3, 4-Methylenedioxy-methamphetamine (‘Ecstasy’)-Induced Serotonin Neurotoxicity: Studies in Animals. *Neuropsychobiology*, 42(1), 5-10. Hysek, C. M., Schmid, Y., Simmler, L. D., Domes, G., Heinrichs, M., Eisenegger, C., & Liechti, M. E. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014; 9(11), 1645-1652
17. Liechti, M. E., Vollenweider, F. X., & Gamma, A. Acute psychological and physiological effects of MDMA (‘Ecstasy’) after haloperidol pretreatment in healthy humans. *European Neuropsychopharmacology*. 2001 11(3), 169-177.
18. Bedi G, Hyman D, de Wit H. Is ecstasy an “empathogen”? Effects of ±3,4-methylenedioxymethamphetamine on prosocial feelings and identification of emotional states in others. *Biol Psychiatry*. 2010; 15;68(12):1134-40.
19. Hysek CM, Fink AE, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME. Alpha-adrenergic receptors contribute to the acute effects of MDMA in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33:658–66.
20. Bexis S, Docherty JR. Role of alpha_{2A}-adrenoceptors in the effects of MDMA on body temperature in the mouse. *Br J Pharmacol*. 2005; 146:1–6.
21. Costa G, De Luca MA, Piras G, Marongiu J, Fattore L, Simola N. Neuronal and peripheral damages induced by synthetic psychoactive substances: an update of recent findings from human and animal studies. *Neural Regen Res*. 2020;15(5):802-816.
22. Costa, G., & Gołębniowska, K. (2022). Neurotoxicity of MDMA: Main effects and mechanisms. *Experimental neurology*. 2022; 347, 113894.
23. Liechti M. E. Effects of MDMA on body temperature in humans. *Temperature*. 2014; 1(3), 192–200.

CANNABINOIDEÉRGICOS (AGONISTAS DE LOS RECEPTORES CB-1 O PSICODÉLICOS ATÍPICOS)

Benjamín Climent Díaz

Guillermo Burillo Putze

Fernando Alonso Ecenarro

Victoria Vega Toribio

Miguel Galicia Paredes

1. GENERALIDADES

La *Cannabis Sativa* es una planta de distribución en regiones templadas, y de la que se han descrito más de cien variedades distintas. Contiene unos 60 alcaloides, de los cuales el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el más importante en actividad psicoactiva, pero además contiene otras 400 sustancias diferentes (1). El cannabidiol (CBD) es otro componente presente en la planta y se ha visto que atenúa los efectos psicoactivos del THC (2). De hecho, la relación en la concentración THC/CBD se asocia a mayores efectos psicoactivos cuando esta proporción es alta.

La concentración de cannabinoides varía enormemente según la parte de la planta, tipo y zona geográfica de cultivo. El mayor contenido en THC son los brotes florecientes de la parte superior, seguido de las hojas, tallos y semillas. La marihuana es el término utilizado para referirse a las diferentes preparaciones del cannabis. Se prepara con flores, hojas y tallos desecados y triturados, con un contenido que oscila entre el 0,5-5% de THC. La principal forma de consumo es fumada como cigarrillos o “porros” o bien en pipa, mezclado con tabaco y en dispositivos electrónicos y de vapeo.

Por esta vía alcanza pulmones y sangre entre un 10-30%, dependiendo de la profundidad y número de las caladas realizadas. Los efectos son inmediatos con un máximo en los primeros 10 minutos y duración entre 2-3 horas.

El hachís contiene entre un 3-6% de THC, y está formado por resina exudada y flores prensadas, de color negro-marrón que usualmente es fumado en pipa. El aceite de hachís es un preparado que puede contener hasta un 30-50% de THC. (3)

La marihuana y el hachís también pueden consumirse mezclados con alimentos, aunque al ser liposoluble, la absorción requiere de grasas y no de agua. Esta absorción es lenta y errática influida por el contenido gástrico, ya que la presencia de comida puede retrasar su absorción. El inicio de efectos es en las primeras 2 horas postingesta, lo que puede conducir a sobredosificación por ingestas reiteradas. Presenta una duración más prolongada (hasta 6 horas), con efectos clínicos muy variables, impredecibles y de mayor intensidad (4).

Actualmente, la extensión del cultivo doméstico con técnicas hidropónicas y mezclas de semillas adquiridas habitualmente por internet está promoviendo el consumo de variedades de cannabis con un alto contenido en THC sin aumento de CBD, por lo que es posible que se incrementen en un futuro las intoxicaciones tras su consumo y los efectos tóxicos crónicos.

Los cannabinoideérgicos o agonistas de los receptores cannabinoides CB1 no son propiamente alucinógenos o psicodélicos típicos, ya que se caracterizan por efectos relajantes y alteraciones senso-perceptivas entre otros, si bien, a dosis altas pueden producir efectos psicomiméticos. Por eso han sido denominados como “psicodélicos atípicos” o “psicodélicos-like” (5).

Es importante diferenciar entre el fitocannabinoide consumido como sustancia recreativa a través de las diferentes partes de la planta, del cannabinoide sintético usado como droga de abuso y que presenta importantes diferencias en cuanto a sus efectos y toxicidad.

Los cannabinoides sintéticos se engloban dentro un grupo de sustancias que simulan los efectos psicoactivos del THC con diferencias químicas significativas. Este grupo de sustancias se sitúa dentro de las *Novel Psychoactive Substances* (NPS) constituyendo el mayor grupo de nuevas sustancias psicoactivas desarrolladas en los últimos años (6).

Existe una gran diversidad de sustancias entre los cannabinoides sintéticos y por tanto una gran variedad en sus efectos, encontrándose la principal diferencia en su potencia y en la diferente afinidad que presentan por los receptores cannabinoides CB1 y CB2. La alta potencia de los compuestos actualmente consumidos está modificando la visión que se tenía sobre su toxicidad, la cual presenta importantes diferencias con el cannabis (7).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

El sistema endocannabinoide regula diferentes procesos fisiológicos entre los que se encuentran el dolor, inflamación, neurodesarrollo, stress, hambre, metabolismo y reproducción. Desempeña un importante papel en la modulación del desarrollo placentario y el embarazo. El conocimiento del sistema endocannabinoide nos permite entender la interacción de éste con los cannabinoides exógenos y los consiguientes efectos.

Los endocannabinoides son ácidos grasos insaturados que se distribuyen en el cuerpo humano. Los dos endocannabinoides principales son el 2-araquidonilglicerol y la araquidonoiletanolamida o anandamida. Ambos se activan al unirse a dos receptores, el receptor cannabinoide 1 (CB1) y el CB2, receptores acoplados a proteína G. Estos receptores dan lugar a múltiples señales incluyendo la inhibición del adenilato ciclasa disminuyendo los niveles de AMPc, incrementando la entrada de potasio o inhibiendo los canales de calcio (8,9).

El receptor CB1 se ubica principalmente a nivel del sistema nervioso central (SNC), distribuyéndose, sobre todo, en la corteza cerebral, hipocampo, ganglios basales y en del cerebelo. También podemos encontrarlos a nivel periférico en las glándulas suprarrenales, bazo, corazón, ovarios, endometrio y testículos, así como en la superficie mitocondrial (10). El CB1 se encuentra también dentro del SNC en el hipotálamo pudiendo alterar la secreción de hormonas liberadoras de gonadotropinas (9-11)

El receptor CB2 se ubica principalmente en las células del sistema inmune, destacando los linfocitos y los macrófagos. También en el ovario, tanto en la corteza, como en la médula y los folículos.

Los fitocannabinoides naturales son agonistas parciales de los receptores CB1 y CB2. Se ha visto una regulación a la baja de los receptores CB1 con la exposición intensa a cannabinoides, tanto endógenos como exógenos. Esto puede condicionar, en la cesación brusca del consumo de cannabinoides exógenos, la presencia de un estado hipoactivo en los receptores CB1 que condicionaría la clínica del síndrome de privación a cannabinoides (28). Con el tiempo, la actividad de los receptores regresa a su estado basal de preconsumo.

En el grupo de los cannabinoides sintéticos predominan los agonistas parciales o totales de los receptores cannabinoides, con predilección por el CB1. La potencia de la sustancia dependerá principalmente de la afinidad que muestre en la unión al receptor. La potencia de estas nuevas drogas es mucho mayor que el THC, siendo entre 2 y 800 veces más potente que éste. La alta afinidad

por los receptores cannabinoides y su alta potencia y duración de acción conlleva una mayor toxicidad que el THC. La metabolización de la mayor parte de ellos es hepática y presentan una excreción renal; existiendo grandes diferencias entre las sustancias con una vida media muy variable (7).

Tras la inhalación del cannabis los efectos psicoactivos ocurren rápidamente, el pico se alcanza a los 15-30 minutos y puede durar hasta 4 horas. Cuando el cannabis es ingerido, hay un retraso en la aparición de efectos psicoactivos entre 30 minutos y 3 horas, pero estos pueden durar hasta 12 horas. La biodisponibilidad por vía oral es baja por la degradación producida por el ácido gástrico y el metabolismo hepático de primer paso. La biodisponibilidad pulmonar es mayor y depende fundamentalmente de la forma como se inhale (profundidad, frecuencia, etc.). La dosis que produce efectos psicoactivos recreativos buscados y la que produce efectos adversos no tiene límites definidos. La mayoría de los efectos adversos ocurren con dosis mayores de 7.5 mg/m² de THC (3,4).

El cannabinoide sintético es disuelto en solventes como etanol o acetona y después son pulverizados con spray sobre mezclas de plantas secas. La mezcla resultante se seca y envasa. También puede adquirirse de forma líquida para su vaporización e inhalación en dispositivos electrónicos. Las dosis consumidas son aleatorias, con concentraciones dispares y presencia de uno o varios compuestos químicos e incluso mezclados con otras drogas de abuso en la misma preparación consumida. Esto hace que los efectos tóxicos sean impredecibles (3,4,6).

3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La intoxicación por cannabis consta de un conjunto de manifestaciones clínicas que incluyen sensación de relajación, euforia, aumento de sociabilidad, disminución de la ansiedad y aumento de las percepciones sensoriales.

Según el DSM V (8), la intoxicación por cannabis presenta los siguientes criterios:

- A.** Consumo reciente de cannabis.
- B.** Comportamiento problemático o cambios psicológicos significativos (descoordinación motora, euforia, ansiedad, alteración del juicio, sensación de paso lento del tiempo, aislamiento social) que aparecen durante o poco después del consumo de cannabis.

- C.** Dos o más de los signos o síntomas que aparecen en el plazo de dos horas tras el consumo:
 1. Inyección conjuntival.
 2. Aumento del apetito.
 3. Boca seca.
 4. Taquicardia.

- D.** Los signos y síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluida una intoxicación por otra sustancia.

Se debe especificar si cursa con alteraciones de la percepción: alucinaciones con una prueba de realidad inalterada, o aparición de ilusiones auditivas, visuales o táctiles, en ausencia de síndrome confusional.

Además, también puede aparecer habla disártrica, ataxia, nistagmo, aumento de apetito. En adultos y adolescentes con dosis altas (>7.5 mg/m²) de THC pueden presentar náusea, hipotensión ortostática, ansiedad y ataques de pánico, delirium y mioclonías.

El consumo de cannabis (9,10) puede causar también quemosis, midriasis, nistagmo y reducción de la presión intraocular. A nivel cardiovascular produce hipotensión postural y taquicardia. Se ha descrito que el consumo de cannabis produce también una disminución de la tolerancia al ejercicio en la cardiopatía isquémica. A nivel pulmonar causa irritación de las vías respiratorias y tos. Presenta un efecto broncodilatador que es dosis-dependiente. Fumar marihuana se ha asociado a sintomatología respiratoria crónica. Neumomediastino y neumotórax pueden ocurrir en el consumo de cannabis tras la inhalación profunda.

El síndrome de hiperémesis por cannabis (11,12) cursa con vómitos y dolor abdominal de carácter cíclico descrito en consumidores crónicos e intensivos de cannabis. Se ha descrito también con el consumo de cannabinoides sintéticos. Se caracterizan por el alivio de la sintomatología con repetidas duchas de agua caliente, no responden a los tratamientos antieméticos habituales, con respuesta parcial al haloperidol y el droperidol o a la capsaicina tópica. El cese completo de la clínica sólo se produce con la abstinencia de consumo de cannabis, pudiendo reaparecer si se vuelve a consumir.

También se ha relacionado el consumo de cannabis con isquemia cerebral (13,14), habiéndose descrito casos de accidente isquémico transitorio y de infarto cerebral. Se han propuesto como mecanismos fisiopatológicos el vasoespasmo, la hipotensión y la afectación de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, aunque esta relación no ha sido establecida definitivamente. Se han descrito,

debido a las propiedades vasoconstrictoras vasculares, casos de arteritis en adultos jóvenes, remediando a la enfermedad de Buerger.

Una intoxicación leve cursa con somnolencia, moderada euforia, risa espontánea e inapropiada, alteración de la percepción del tiempo y aumento de percepción sensorial.

La intoxicación moderada produce un deterioro de la memoria a corto plazo, incapacidad de ejecutar tareas que requieran de múltiples etapas mentales, pérdida de la destreza motora, despersonalización, falta de atención y disminución de la inhibición social.

Las intoxicaciones graves están asociadas con disminución de la coordinación motora, fuerza muscular, sedación, disminución de la capacidad de concentración, ataxia, incremento del tiempo de reacción, reacciones de pánico, mioclonías y convulsiones. Altas dosis prolongadas pueden provocar disminución de la frecuencia cardíaca e insuficiencia cardíaca aguda. Produce aumento del apetito (especialmente para dulces), disminución de la motilidad intestinal, boca seca y retención urinaria. Facilita la inducción del sueño y prolonga ligeramente su duración.

En pediatría, la intoxicación aguda por ingesta accidental cursa con disminución del nivel de conciencia, midriasis, hipotonía y disminución de parpadeo, pudiendo llegar al coma.

Se ha relacionado el consumo de cannabis con diferentes enfermedades psiquiátricas (depresión y ansiedad, trastorno bipolar, psicosis), aunque persiste controversia científica al respecto (15,16). No obstante, hay bastante evidencia en que estas patologías mentales son más probables con el inicio y continuación del consumo en la adolescencia. También se han relacionado con la concentración de THC y la proporción THC/CBD, siendo más probable cuanto mayor concentración de THC exista (17). En ocasiones pueden aparecer crisis de ansiedad o pánico, deterioro cognitivo y sintomatología psicoticomimética que incluyen paranoias, despersonalización, desorganización del pensamiento, desrealización, alucinaciones y otras alteraciones perceptivas. Estos efectos psicóticos se han relacionado con el consumo de altas dosis de cannabis y se resuelven en unas horas.

En cuanto a la psicosis por consumo de cannabis (18,19), habitualmente aparece tras consumos de altas cantidades siendo de corta duración y resolviéndose con la abstinencia. No obstante, la aparición de psicosis persistente es una posibilidad dosis-dependiente especialmente con inicio de consumo en la adolescencia. Exacerba la esquizofrenia pre-existente (20,21)

El diagnóstico de intoxicación aguda por cannabis en el adulto es clínico. La positividad en los análisis toxicológicos habituales tiene escasa utilidad, porque no existe correlación con el momento de la exposición al cannabis ni con la gravedad de la intoxicación. Se positiviza varias horas tras el consumo y puede persistir horas después de la desaparición de las manifestaciones clínicas. En consumidores habituales puede permanecer positivo hasta casi un mes después del último consumo. Los cannabinoides sintéticos son difíciles de identificar y en la actualidad en nuestro sistema sanitario no es posible su detección en los servicios de urgencias, debiendo ser derivadas las muestras biológicas a laboratorios especializados cuando se sospeche clínicamente una intoxicación aguda.

En los adultos con intoxicación moderada el tratamiento es sintomático, pueden administrarse benzodiazepinas para el control de la ansiedad. La mayoría de los síntomas se resuelven en pocas horas. La intoxicación grave puede requerir además de benzodiazepinas, el uso de neurolépticos para el control de la agitación. Siempre debe investigarse la presencia de otras sustancias recreativas y de alcohol. Vigilar la aparición de complicaciones agudas como hipotensión y síncope, cardiopatía isquémica, ictus, rabdomiólisis aguda y necrosis tubular aguda renal, etc. No tiene indicación la descontaminación gastrointestinal. Con los cannabinoides sintéticos el manejo terapéutico es sintomático también, con benzodiazepinas para el control de la agitación inicialmente y neurolépticos si no se consigue, pudiéndose requerir de sedación profunda en entorno de cuidados críticos al igual que con otras drogas psicoestimulantes. El tratamiento de las complicaciones agudas secundarias al consumo de cannabis y cannabinoides sintéticos es el específico de éstas.

Un aspecto muy importante es el policonsumo de tóxicos, que se deberá tener siempre en cuenta en la atención del paciente que consulta por una intoxicación por cannabis. Es habitual el consumo de cannabis y alcohol, potenciando los efectos psicoactivos de ambos. Se consume cannabis para mitigar los efectos de la cocaína, anfetaminas y éxtasis, aunque la combinación produce mayor taquicardia. También se utiliza para prolongar los efectos de la heroína.

El uso concomitante de cannabis con otras sustancias psicodélicas clásicas como triptaminas, LSD, ayahuasca, etc. con la finalidad de potenciar los efectos de la experiencia psicodélica es frecuente y en algún trabajo se ha visto un aumento en la experiencia (mística y visual, disolución del ego) con el consumo conjunto y en función de la dosis de cannabis (22). El cannabis induce efectos subjetivos como euforia, cambios en la percepción del tiempo, intensificación de percepciones sensoriales, que son similares a los producidos por otros psicodélicos. Además, están influenciados estos efectos por el contexto de uso y la idiosincrasia del consumidor al igual que con los psicodélicos clásicos (23).

El síndrome de privación a cannabis depende del tiempo y cantidad de consumo junto a factores genéticos, género y ambientales. Cursa con irritabilidad y agresividad, ansiedad, insomnio, anorexia, cansancio, ánimo deprimido y en algunas ocasiones sintomatología psicótica (24,25).

Los cannabinoides sintéticos presentan unos efectos tóxicos diferentes al del cannabis dada la alta potencia que poseen por su gran afinidad por los receptores cannabinoides. Están clasificados en cuatro generaciones de sustancias, con mayor potencia y toxicidad en las últimas (4F-MDMB-BINACA, 4F-ABINACA, etc.).

Predominan cuadros clínicos con manifestaciones psiquiátricas (psicosis, agitación psicomotriz, ataques de pánico, conductas suicidas, etc.), neurotóxicas (alteraciones del movimiento, afectación nivel de conciencia, ictus, convulsiones, etc.) y cardiovasculares (arritmias cardíacas, alteraciones de la presión arterial, síndrome coronario agudo, muerte súbita), pudiendo presentarse también efectos gastrointestinales (náuseas y vómitos), renales (necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda) (26-28).

BIBLIOGRAFÍA

1. EMCDDA. (2021a). *Cannabis: health and social responses*.
2. Freeman TP, Craft S, Wilson J, Stylianou S, ElSohly M, Di Forti M, Lynskey MT. Changes in delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) concentrations in cannabis over time: systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2021; 116:1000-1010.
3. Isorna Folgar M, Villanueva Blasco VJ, Veiga Rodeiro S, Otero Requeijo M. El cannabis y sus derivados: formas de presentación, características y aspectos esenciales. En: *Cannabis: evidencia científica vs controversia social*. Isorna Folgar. Ed Dykinson. Madrid 2020; 27-57.
4. Isorna Folgar M, Villanueva Blasco VJ, Veiga Rodero S, Otero Requeijo M. Formas de consumo del cannabis: características, riesgos y daños asociados. En: *Cannabis: evidencia científica vs controversia social*. Isorna Folgar. Ed Dykinson. Madrid 2020; 59-101.
5. Szabó A, Kazai A, Frecska E, Brys Z. Psychedelics and quasi-psychedelics in the light of contemporary research: medical cannabis, MDMA, salvinorin A, ibogaine and ayahuasca. *Neuropsychopharmacology Hung* 2015; 127:120-128.
6. EMCDDA. (2021b). *Synthetic cannabinoids in Europe-a review*. <https://doi.org/10.2810/4249>.
7. Alves, V. L., Gonçalves, J. L., Aguiar, J., Teixeira, H. M., & Câmara, J. S. The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*, 2020, 50(5), 359–382. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>.

8. Fezza, F., Bari, M., Florio, R., Talamonti, E., Feole, M., & Maccarrone, M. Endocannabinoids, related compounds and their metabolic routes. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2014, 19(11), 17078–17106. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES191117078>
9. Walker, O. L. S., Holloway, A. C., & Raha, S. The role of the endocannabinoid system in female reproductive tissues. *Journal of Ovarian Research*, 2019, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/S13048-018-0478-9/FIGURES/2>
10. Ye, L., Cao, Z., Wang, W., & Zhou, N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Current Molecular Pharmacology*. 2019, 12(3), 239–248. <https://doi.org/10.2174/1874467212666190215112036>
11. El-Talatini, M. R., Taylor, A. H., Elson, J. C., Brown, L., Davidson, A. C., & Konje, J. C. Localisation and function of the endocannabinoid system in the human ovary. *PLoS One*, 2019, 4(2). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0004579>
12. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos DSM5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
13. Shah J, Fermo O. Review of systemic and syndromic complications of cannabis use: a review. *Medicine* 2022;101: 49(e32111). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000003211>.
14. Franz CA, Frishman WH. Marijuana use and cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2016; 24: 158–62.
15. Simonetto DA, Oxentenko AS, Herman ML, Szostek JH. Cannabinoid hyperemesis: a case series of 98 patients. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:114–9.
16. Burillo Putze G, López Hernández MA, Hernández Ramos I, Ibrahim Achi D, Benito Lozano M, Durán Quintero J. Síndrome de hiperémesis por cannabis. En: *Cannabis: evidencia científica vs controversia social*. Isorna Folgar. Ed Dykinson. Madrid 2020; 227–235.
17. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*, 2007; 130:3091–101.
18. Wolff V, Armspach JP, Lauer V, et al. Cannabis-related stroke: myth or reality? *Stroke*. 2013; 44:558–63.
19. Hindley G, Beck K, Borgan F, Ginestet CE, McCutcheon R, Lleinloog D, Ganesh S, Radhakrishnan R, D´Souza DC, Howes OD. Psychiatric symptoms caused by cannabis constituents: a review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020;7(4):344. Epub 2020 Mar 17.
20. Hanna RC, Perex JM, Ghose S. Cannabis and development of dual diagnoses: a literature review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2017;43(4):442–445.
21. Di Forlo M, Morgan C, Dazzan P, Pariante C, Mondell V, Marques TR, Handley R, Luzi S, Russo M, Paparelli A, Butt A, Stilo SA, Wiffen B, Powell J, Murray RM. High-potency cannabis and the risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2009;195(6):488.

22. Petrilli K, Ofon S, Hines L, Taylor G, Adams S, Freeman TP. Association of cannabis potency with mental ill health and addiction: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2022, 9(9):736-750. Doi:10.1016/S2215-0366(22)00161-4.
23. Hamilton I, Sumnall H. Are we any closer to identifying a causal relationship between cannabis and psychosis? *Curr Opin Psychol* 2021; 38:56-60.
24. Fergusson DM, Poulton R, Smith PF, Boden JM. Cannabis and psychosis. *BMJ*. 2006; 332:172-6.
25. Batalla A, Maat A. Cannabis use and psychosis susceptibility: a call to action. *European Neuropsychopharmacology*. 2022; 54:70-71.
26. Kuc J, Kettner H, Rosas F, Erritzoe D, Haijen E, Kaelen M, Nutt D, Carhart-Harris RL. Psychedelic experience dose-dependently modulated by cannabis: results of a prospective online study. *Psychopharmacology* 2022; 239:1425-1440. <http://doi.org/10.1007/s00213-021-05999-1>
27. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E et al. Psychedelics and the essential importance of context. *J Psychopharmacol* 2018; 32:725-731. <https://doi.org/10.1177/0269881118754710>
28. Bonnet L, Preuss UW. The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Subst Abuse Rehabil*. 2017, 8: 9-37. 10.2147/SAR.S109576
29. Ramos B, Santos Martins AF, Lima Osorio ES. Psychotic cannabis withdrawal: a clinical case. *Cureus* 2022;14 (11): e31465.DOI 10.7759/cureus.31465.
30. Campello de Oliveira M, Capelo Vives M, Silva Lassi DL, Torales J, Ventriglio A, Silva Bombana H, Leyton V, Marques Perico CA, Brooking Negro A, Malbergier A and Castadelli_Maia JM. Toxicity of synthetic cannabinoids in K2/Spice: a systematic review. *Brain Sci* 2023,13, 990. <https://doi.org/10.3390/brainsci13070990>
31. Deng H, Verrico CD, Kosten TR, Nielsen DA. Psychosis and synthetic cannabinoids. *Psychiatry Res*. 2018;268: 400-412. doi:10.1016/j.psychres.2018.08.012.
32. Papanti D, Schifano F, Botteon G, Bertossi F, Mannix J, Vidoni D, Impagnatiello M, Pascolo-Fabrizi E, Bonavigo T. "Spicephrenia": a systematic overview of "spice"-related psychopathological issues and a case report. *Hum Psychopharmacology*. 2013; 28(4): 379-389. doi: 10.1002/hup.2312.



DISOCIATIVOS →

1. ANTIGLUTAMATÉRGICOS
2. OPIÁCEOS



ANTI^{GLUTAMATÉRGICOS}

(ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES NMDA O DISOCIATIVOS CLÁSICOS)

Marina Parra Robert
María Rodríguez García

1. ÓXIDO NITROSO

1.1 Generalidades

El óxido nitroso se usa clínicamente como agente anestésico por vía inhalada en el ámbito odontológico y a nivel hospitalario en anestesia general, analgesia en el parto y como analgésico/sedante en procedimientos cortos en urgencias hospitalarias y cirugías ambulatorias (1-3). Además, resultados preliminares refieren también que el óxido nitroso ejerce una actividad antidepresiva, de forma similar a la ketamina (4-6).

También se utiliza de forma recreativa como droga de abuso, donde es conocido como gas de la risa, ya que produce de forma rápida y corta euforia acompañada de risa desinhibida, además de otros efectos como relajación, sensación de bienestar, felicidad y distorsión de la percepción, usualmente de la vista y del oído. Los efectos se describen como disociación del tipo psicodélico, y ocasionalmente pueden aparecer alucinaciones si la exposición al gas es más larga. Para el consumo recreativo, usualmente el óxido nitroso se obtiene de cartuchos pequeños destinados a montar nata y se introduce en globos de fiesta, desde los cuales se inhala el gas, habitualmente en festivales y clubs. El patrón de consumo mayoritario del óxido nitroso es habitualmente en jóvenes, de forma ocasional y en pequeñas cantidades (de uno a tres globos en una sesión, algunas veces al año) (7,8).

La popularidad de su uso se ha incrementado en algunos países europeos desde 2010, habiendo un aumento en su consumo y distribución alrededor del 2017. Entre los motivos de su mayor consumo recreativo se encuentran su bajo coste, fácil disponibilidad, estatus legal, corta duración, percepción de una droga segura y socialmente aceptable e incapacidad de detección por métodos toxicológicos convencionales (7,9).

La aparición de efectos adversos depende de la cantidad de gas consumida en una sola sesión. Los efectos adversos son debidos en muchos casos por la hipoxia y los más comunes incluyen mareo, desorientación, dolor de cabeza y sensación generalizada de hormigueo, aunque también puede cursar con náuseas, desmayos, pérdida de coordinación y equilibrio, e incluso convulsiones. Normalmente suelen resolverse en un corto periodo de tiempo (entre 1 y 5 minutos) después del cese de inhalación del gas, pero algunos pueden continuar hasta 30 minutos. Además, al inhalar el gas directamente de los cartuchos pueden ocurrir quemaduras causadas por la congelación y lesiones pulmonares debido a su alta presión, siendo más frecuentemente asociados al uso de cartuchos más grandes (7).

El consumo frecuente y de grandes cantidades de óxido nitroso causa, de forma dosis dependiente toxicidad crónica, siendo el síntoma más común la neurotoxicidad. Los pacientes con intoxicación crónica por óxido nitroso pueden presentar parestesias, debilidad muscular, pérdida de equilibrio y dificultad para caminar, e incluso derivar en una incapacidad para caminar. La neurotoxicidad está vinculada principalmente a la inactivación de la vitamina B12, la cual puede cursar clínicamente con anemia megaloblástica, a parte de la presentación de neuropatía periférica y mieloneuropatía, asociadas bioquímicamente con una elevación de la homocisteína (7, 10-13). También se han descrito otros efectos adversos tales como alteraciones tromboembólicas (14).

Por último, a nivel ambiental entre las fuentes de emisión de óxido nitroso se encuentran los procesos implicados en la agricultura intensiva, la quema de biomasa y combustibles fósiles, el uso de fertilizantes nitrogenados y la deforestación. Además, el óxido nitroso es un potente gas de efecto invernadero y contribuye a la destrucción de la capa de ozono. En concreto, al óxido nitroso se le atribuye el 5% del efecto invernadero artificial (7,15).

1.2 Estructura química

El óxido nitroso es un gas incoloro y de olor dulce, químicamente estable, formado por dos átomos de nitrógeno y uno de oxígeno (N_2O). Se genera por la termólisis controlada del nitrato de o por reacción de amoníaco con ácido nítrico (15).

1.3 Mecanismo de acción

Los efectos causados por el óxido nitroso proceden mayoritariamente de la inhibición no competitiva del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el sistema nervioso central (16), implicado en procesos que modifican la percepción del dolor, la euforia, y los efectos de la anestesia disociativa. Además, el óxido nitroso oxida irreversiblemente el cobalto de la vitamina B12 inactivándola. La vitamina B12 interviene en dos importantes reacciones enzimáticas: la conversión de metilmalonil CoA a succinil CoA y la conversión de homocisteína a metionina. Un déficit de vitamina B12 producirá un acúmulo de metilmalonil CoA y homocisteína. Estas enzimas son imprescindibles para la síntesis de mielina y ácidos nucleicos. No obstante, su mecanismo de acción es complejo e intervienen otras vías de señalización como el opioide, la noradrenalina, y el GABA, entre otros (17-19). Además, algunos efectos recreativos del óxido nitroso derivan de la hipoxia causada al inhalar el gas y desplazar el oxígeno, a diferencia del uso clínico del gas que contiene una mezcla de oxígeno y óxido nitroso.

Los efectos del óxido nitroso son rápidos y cortos: empiezan casi inmediatamente después de la inhalación, con el máximo de los efectos entre 10-30 segundos y finalizan entre los 1-5 minutos. La mayoría de pacientes se recuperan rápidamente en un intervalo de 10-15 minutos. El óxido nitroso se elimina directamente del organismo por la exhalación, sin metabolizarse (7,20).

La toxicidad crónica del óxido nitroso es dosis-dependiente e intervienen distintos mecanismos moleculares entre los cuales se encuentran la inactivación de la vitamina B12 (21), la inhibición del receptor NMDA de glutamato, la hipoxia y la acidosis (7).

2. KETAMINA

2.1 Generalidades

La ketamina es un fármaco anestésico derivado de la fenciclidina utilizado clínicamente en la inducción de la anestesia, procedimientos de sedación y analgesia (22), y más recientemente en el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (23,24). Otros usos clínicos recientemente investigados son el manejo del dolor agudo, crónico y oncológico, así como el tratamiento de la adicción, el asma y la prevención del crecimiento tumoral (25).

Debido a las propiedades psicodélicas y disociativas de la ketamina, ésta también se consume con finalidad recreativa. La ketamina a dosis bajas provoca sedación, analgesia, visión borrosa o doble, locuacidad, descoordinación psicomotriz, alteración de la percepción y taquicardia. En cambio, a dosis altas

puede dar lugar a un estado disociativo, experiencia psicodélica con alucinaciones y experiencias “fuera del cuerpo”, y/o “cerca de la muerte”, hipertonia, nistagmo, midriasis, rigidez muscular, hasta la pérdida de conocimiento, convulsiones, derrames cerebrales, coma y/o paro cardíaco (26). Además, su uso constante puede dar lugar a la aparición de tolerancia a sus efectos, por lo que se requiere de mayor dosis para conseguir los mismos efectos.

Los efectos adversos del consumo recreacional de ketamina incluyen trastornos psicológicos (agitación, flashback, alteraciones en el aprendizaje y memoria, ataques de pánico, etc.), así como disfunciones genitourinarias (cistitis) y/o gastrointestinales. Además, el patrón de consumo mayoritario de la ketamina tiene lugar en un contexto de policonsumo de otras drogas, por lo que se incrementa el riesgo de aparición de efectos adversos (26,27).

2.2 Estructura química

Estructuralmente la ketamina es una arilciclohexamina quiral ((RS)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona), presentándose como una mezcla racémica de (R,S)-ketamina que contiene cada uno de los estereoisómeros: la (R)-ketamina (l-ketamina, arketamina) y la (S)-ketamina (d-ketamina, esketamina).

Los enantiómeros de la ketamina difieren en su afinidad por el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). La (S)-ketamina presenta una afinidad cuatro veces mayor por dicho receptor comparado con la (R)-ketamina, lo cual resulta en una mayor potencia hipnótica/anestésica del enantiómero S (28,29). Aunque la (S)-ketamina presenta una mayor potencia, como anestésico/analgésico se sigue utilizando en la práctica clínica la ketamina en racémico (30).

En cambio, en diferentes modelos animales de depresión se ha visto como la (R)-ketamina produce una actividad antidepresiva más potente y duradera comparado con la (S)-ketamina, y con menores efectos adversos que la (R,S)-ketamina y (S)-ketamina. Por este motivo, actualmente la (R)-ketamina se está evaluando también en un ensayo clínico (fase 2a) para el tratamiento de la depresión por parte de Perception Neuroscience, Inc (31-33).

2.3 Mecanismo de acción

La ketamina actúa principalmente a través del antagonismo no competitivo del receptor NMDA. En el receptor NMDA la ketamina puede ocupar dos sitios de unión: el sitio de unión PCP dentro del canal de calcio, disminuyendo el tiempo de apertura de los canales, o el sitio de unión localizado en el dominio hidrofóbico del receptor NMDA, el cual disminuye la frecuencia de apertura del canal (34). Debido a que origina una separación funcional entre los sistemas talamocortical

y límbico, su efecto es nombrado como anestesia disociativa (30). Además, la ketamina también actúa interaccionando con otros receptores, como los receptores opioides, monoaminérgicos, y colinérgicos nicotínicos y muscarínicos (34).

La ketamina se puede utilizar por distintas vías de administración (oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, etc.) variando su biodisponibilidad, el inicio de los efectos y su duración. Dado que la ketamina es liposoluble y presenta una baja unión a proteínas, alcanza un volumen de distribución elevado y, por ello, cruza rápidamente la barrera hematoencefálica para la inducción de anestesia (35). Presenta una biodisponibilidad baja por vía oral, debido al extenso efecto de primer paso, y el inicio de los efectos aparecen a partir de los 20-30 minutos. Por otro lado, por vía intravenosa el inicio de acción es de 1-2 minutos, presentando una corta semivida plasmática de 2-4 horas (36,37).

Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450, sobre todo CYP3A4 y CYP2B6. En primer lugar, la ketamina da lugar por N-desmetilación a su metabolito mayoritario, la norketamina, la cual es un metabolito activo y presenta propiedades psicoactivas y efectos anestésicos. Otros metabolitos minoritarios se forman a través de la hidroxilación de la ketamina y norketamina, y la consiguiente conjugación con ácido glucurónico para incrementar su excreción renal (30). La ketamina se excreta en la orina de forma inalterada (2%), en forma de sus metabolitos (norketamina 2% y dehidronorketamina 16%) y como conjugados con ácido glucurónico de los metabolitos hidroxilados (80%) (35,38).

La ketamina a dosis sub-anestésicas se utiliza clínicamente como antidepresivo por vía intranasal, produciendo un efecto antidepresivo rápido con la máxima eficacia alcanzada a las 24 horas y una duración de sus efectos hasta 1-2 semanas después de la infusión (23). El spray nasal de S-ketamina (Spravato) fue aprobado el 2019, en marzo por la FDA y en octubre por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), indicada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, utilizada en combinación con otros antidepresivos orales (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, ISRS; o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, IRSN). Sin embargo, preocupa su potencial de abuso, eficacia a largo plazo y seguridad (39-41).

El mecanismo de acción molecular del efecto antidepresivo no se conoce con exactitud. Inicialmente el antagonismo del receptor NMDA conduce a la subsecuente activación del receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico). Sin embargo, la actividad antidepresiva no queda explicada solo por la inhibición del receptor NMDA y participan otras vías de transducción de señales las cuales implican la activación de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain derived neurotrophic factor*, BDNF), y la inhibición del factor de elongación eucariótica

2 quinasa (*eukaryotic elongation factor 2 kinase*, eEF2K) y el glucógeno sintasa quinasa 3 (*glycogen synthase kinase 3*, GSK-3) (32,42,43). Existen otros estudios que demuestran que la actividad antidepresiva ejercida tanto por la ketamina como su metabolito hidroxinorketamina, sobre todo por el enantiómero R (2R,6R)-hidroxinorketamina, procede de otras vías independientes al antagonismo del receptor NDMA, e involucran los sistemas monoaminérgicos, opioide, GABA y factores neurotróficos (BDNF) a parte del sistema glutamatérgico (44-46). Además, otras proteínas juegan un papel importante en la actividad antidepresiva de la ketamina y su metabolito como son las proteínas de unión al factor de iniciación eucariótica 4E (*eukaryotic initiation factor 4E-binding proteins*, 4E-BPs) (47).

BIBLIOGRAFÍA

1. Becker DE, Rosenberg M. Nitrous oxide and the inhalation anesthetics. *Anesth Prog.* 2008;55(4):124-131.
2. Likis FE, Andrews JC, Collins MR, et al. Nitrous oxide for the management of labor pain: A systematic review. *Anesth Analg.* 2014;118(1):153-167.
3. Huang C, Johnson N. Nitrous Oxide, From the Operating Room to the Emergency Department. *Curr Emerg Hosp Med Rep.* 2016;4(1):11-18.
4. Izumi Y, Hsu FF, Conway CR, Nagele P, Mennerick SJ, Zorumski CF. Nitrous Oxide, a Rapid Antidepressant, Has Ketamine-like Effects on Excitatory Transmission in the Adult Hippocampus. *Biol Psychiatry.* 2022;92(12):964-972.
5. Liu H, Kerzner J, Demchenko I, et al. Nitrous oxide for the treatment of psychiatric disorders: A systematic review of the clinical trial landscape. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(2):126-138.
6. Quach DF, de Leon VC, Conway CR. Nitrous Oxide: an emerging novel treatment for treatment-resistant depression. *J Neurol Sci.* 2022;434(June 2021):120092.
7. European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction. *Recreational Use of Nitrous Oxide : A Growing Concern for Europe.*; 2022.
8. Kaar SJ, Ferris J, Waldron J, Devaney M, Ramsey J, Winstock AR. Up: The rise of nitrous oxide abuse. An international survey of contemporary nitrous oxide use. *J Psychopharmacol.* 2016;30(4):395-401.
9. Randhawa G, Bodenham A. The increasing recreational use of nitrous oxide: History revisited. *Br J Anaesth.* 2016;116(3):321-324.
10. Einsiedler M, Vouilleminot P, Demuth S, et al. A rise in cases of nitrous oxide abuse: neurological complications and biological findings. *J Neurol.* 2022;269(2):577-582.
11. Berling E, Fargeot G, Aure K, et al. Nitrous oxide-induced predominantly motor neuropathies: a follow-up study. *J Neurol.* 2022;269(5):2720-2726.
12. Redmond J, Cruse B, Kiers L. Nitrous oxide-induced neurological disorders: an increasing public health concern. *Intern Med J.* 2022;52(5):740-744.

13. Marsden P, Sharma AA, Rotella JA. Review article: Clinical manifestations and outcomes of chronic nitrous oxide misuse: A systematic review. *EMA - Emerg Med Australas*. 2022;34(4):492-503.
14. Oulkadi S, Peters B, Vliegen AS. Thromboembolic complications of recreational nitrous oxide (ab)use: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;54(4):686-695.
15. PRTR España. Registro Estatal de Emisiones y Fuentes Contaminantes. N2O (Óxido nitroso). <https://prtr-es.es/n2o-oxido-nitroso,15592,11,2007.html>
16. Jevtović-Todorović V, Todorović SM, Mennerick S, et al. Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med*. 1998;4(4):460-463.
17. Guo TZ, Poree L, Golden W, Stein J, Fujinaga M, Maze M. Antinociceptive response to nitrous oxide is mediated by supraspinal opiate and spinal alpha 2 adrenergic receptors in the rat. *Anesthesiology*. 1996;85(4):846-852.
18. Emmanouil DE, Quock RM. Advances in understanding the actions of nitrous oxide. *Anesth Prog*. 2007;54(1):9-18.
19. Sawamura S, Kingery WS, Davies MF, et al. Antinociceptive action of nitrous oxide is mediated by stimulation of noradrenergic neurons in the brainstem and activation of $\alpha 2B$ adrenoceptors. *J Neurosci*. 2000;20(24):9242-9251.
20. Nagele P, Zorumski CF, Conway C. Exploring Nitrous Oxide as Treatment of Mood Disorders: Basic Concepts. *J Clin Psychopharmacol*. 2018;38(2):144-148.
21. Nunn JF. Clinical aspects of the interaction between nitrous oxide and vitamin b12. *Br J Anaesth*. 1987;59(1):3-13.
22. Barrett W, Buxhoeveden M, Dhillon S. Ketamine: A versatile tool for anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33(5):633-638.
23. Corriger A, Pickering G. Ketamine and depression: A narrative review. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3051-3067.
24. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression A Randomized Clinical Trial. 2019;08560:893-903.
25. Nowacka A, Borczyk M. Ketamine applications beyond anesthesia – A literature review. *Eur J Pharmacol*. 2019;860(February):172547.
26. Royo-Isach J, Magrané M, Domingo M, Cortés B. La «keta» (ketamina): del fármaco a la droga de abuso. Clínica biopsicosocial del consumidor y algunas propuestas terapéuticas. *Aten Primaria*. 2004;34(3):147-151.
27. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, Esmaili N, Gold M. a Review of Ketamine Abuse and Diversion. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):718-727.
28. White PF, Schüttler J, Shafer A, Stanski DR, Horai Y, Trevor AJ. Comparative pharmacology of the ketamine isomers. Studies in Volunteers. 1985;(14107):197-203.
29. Klepstad P, Maurset A, Moberg ER, Øye I. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol*. 1990;187(3):513-518.

30. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sci Res.* 2017;2(1):2-10.
31. Chang L, Zhang K, Pu Y, et al. Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;181(April):53-59.
32. Yang C, Yang J, Luo A, Hashimoto K. Molecular and cellular mechanisms underlying the antidepressant effects of ketamine enantiomers and its metabolites. *Transl Psychiatry.* 2019;9(1):4-12.
33. Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;73:613-627.
34. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology : An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther.* 2013;19:370-380.
35. Karch SB, Drummer OH. *Karch's Pathology of Drug Abuse.* 5th ed. CRC Press, Taylor & Francis Group; 2016.
36. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Cahalan M, Stock MC. *Clinical Anesthesia.* Seventh Ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
37. Domino KE, Kothary SP, Dominof SE. Plasma Levels of Ketamine and Two of Its Metabolites in Surgical Patients Using a Gas Chromatographic Mass Fragmentographic Assay. 1982;61(2):87-92.
38. Adamowicz P, Kala M. Urinary Excretion Rates of Ketamine and Norketamine Following Therapeutic Ketamine Administration : Method and Detection Window Considerations. *J Anal Toxicol.* 2005;28:31-33.
39. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(1):9-20.
40. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, et al. Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *Am J Psychiatry.* 2021;178(5):383-399.
41. Jelen LA, Stone JM. Ketamine for depression. *Int Rev Psychiatry.* 2021;33(3):207-228.
42. Matveychuk D, Thomas RK, Swainson J, et al. Ketamine as an antidepressant: overview of its mechanisms of action and potential predictive biomarkers. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:204512532091665.
43. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM, et al. Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression : a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis Rev.* 2015;6(3):97-114.
44. Hess EM, Riggs LM, Michaelides M, Gould TD. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol.* 2022;197:1-47.
45. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* 2016;533(7604):481-486.

46. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of Ketamine Action as an Antidepressant. *Mol Psychiatry*. 2018;23(4):801-811.
47. Aguilar-Valles A, De Gregorio D, Matta-Camacho E, et al. Antidepressant actions of ketamine engage cell-specific translation via eIF4E. *Nature*. 2021;590(7845):315-319.

OPIÁCEOS

(AGONISTAS DE LOS RECEPTORES OPIOIDES O DISOCIATIVOS ATÍPICOS)

María Bernal Morillo
Alba Alonso Llorente
Benjamín Climent Díaz

1. GENERALIDADES

La historia de los opiáceos se remonta a hace mucho tiempo, cuando se descubrió que las semillas de la planta *Papaver somniferum*, conocida como adormidera, contenían sustancias naturales con propiedades analgésicas. El jugo seco y fermentado de estas semillas, conocido como opio, contiene una mezcla de alcaloides opiáceos, siendo la morfina el alcaloide más predominante, seguido de la codeína, tebaína, papaverina, noscapina y narceína.

En 1805, Friedrich Serturmer, un farmacéutico alemán, logró aislar y purificar la morfina, el principal componente del opio, otorgándole ese nombre en referencia a Morfeo, el dios griego del sueño, debido a los efectos sedantes que produce (1). La morfina representa aproximadamente el 10% del extracto de opio de la planta. A partir de ésta y con mínimas alteraciones químicas es posible obtener lo que se conocen como opiáceos semisintéticos. Es importante aclarar la diferencia entre los términos opiáceo y opioide. El término opiáceo se refiere a toda aquella sustancia derivada del opio, incluyendo los productos químicos derivados de la morfina y los alcaloides naturales presentes en el opio (codeína o metilmorfina, tebaína, papaverina, noscapina, etc.). Por el contrario, el término opioide se utiliza para designar aquellas sustancias endógenas o exógenas que tienen un efecto análogo al de la morfina y que actúan sobre los receptores opioides del sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal, pero no proceden directamente de la planta *Papaver somniferum* (2). Por lo que podemos decir que, no todos los opioides son opiáceos, ni todos los opiáceos son opioides.

1.1 Clasificación de opioides

Podemos hacer una clasificación general en cuatro grandes grupos:

- **Péptidos opioides endógenos**, incluyen las endorfinas (producidos mayoritariamente por la glándula pituitaria), encefalinas (cerebro y médula espinal) y dinorfinas (cerebro, médula espinal, tracto gastrointestinal) y que interaccionan sobre los mismos receptores opioides que los opioides exógenos (Mu: μ ; Delta: δ o Kappa: κ). La presencia o anticipación de estrés asociada a dolor puede producir la liberación de estos péptidos, de manera que disminuye la percepción de dicho dolor (3).
- **Opioides semi-sintéticos**: como la heroína, buprenorfina, hidrocodona u oxycodona. La heroína es una prodroga lipídica soluble, que ejerce solamente su efecto después de metabolizarse a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y morfina mediante desacetilación. La heroína es la que presenta mayor afinidad por los receptores Mu.
- **Opioides completamente sintéticos**: la petidina, fentanilo, tramadol, pentazocina o la metadona son algunos de los ejemplos de este grupo, que tienen una estructura no relacionada con los alcaloides del opio (4).

Los opioides son recetados por sus propiedades efectivas analgésicas para aliviar el dolor moderado o grave, también por su acción sedante y por la regulación del estado de ánimo. Afectan principalmente a las vías del placer del cerebro, de ahí sus efectos euforizantes, pero también presentan muchos efectos secundarios, como la depresión respiratoria, que limitan bastante su empleo.

1.2 Tipos de receptores opioides

De forma resumida señalar que los receptores opioides son receptores acoplados a proteínas G distribuidos por el cerebro, la médula espinal, la piel y el tracto gastrointestinal. Tras el estímulo se produce la inhibición de la actividad enzimática de la adenilato ciclasa, dando lugar a un descenso de la concentración de AMPc, esto facilita el cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, desciende la liberación de neurotransmisor y la apertura de los canales de potasio de las neuronas presinápticas, provocando la despolarización de la membrana y reduciendo su activación, se basa por tanto en una modulación inhibitoria del SNC. Los efectos de euforia en cambio, están relacionados con la elevación de la actividad dopaminérgica de los agonistas Mu (μ). Los cuatro tipos de receptores opioides que nos encontramos (mu, delta, kappa y FQ orfanina) desempeñan un papel crucial en los efectos analgésicos, sedantes y eufóricos de los opioides:

- **Receptores mu (μ)**: se trata de los receptores más estudiados y se localizan principalmente en regiones del cerebro donde se relacionan con la percepción del dolor y la regulación del estado de ánimo y la recom-

pensa. Los agonistas exógenos que se unen a estos receptores (morfina, metadona, heroína, tramadol, fentanilo, etc.) o endógenos (β -endorfina o encefalinas) producen efectos analgésicos, sedativos y eufóricos, pero también depresión respiratoria o estreñimiento. Los antagonistas como la naloxona revierten los efectos producidos por los agonistas, es decir, inhiben su actividad. Dentro de los agonistas algunos muestran más afinidad que otros por este receptor, por ejemplo, la morfina, que presenta mucha más afinidad que la codeína. Estos receptores son los que están más relacionados con los fenómenos de dependencia y abstinencia.

- **Receptores delta (δ):** receptor de nocicepción que está ubicado en regiones del cerebro que están relacionadas con el procesamiento del dolor y la regulación del ánimo. Sus agonistas causan efectos antidepresivos y efectos analgésicos en modelos de dolor crónico pero ninguna eficacia en modelos de dolor agudo (deltorfano, δ -encefalina). El potencial de dependencia en los agonistas δ es menor que los agonistas μ al ser menos euforizantes.
- **Receptores kappa (κ):** se encuentran en regiones del cerebro que están implicadas en la regulación del dolor, el ánimo y la recompensa. Sus agonistas aparte de efectos analgésicos potentes, causan disforia, sedación y alucinaciones (visuales, auditivas, táctiles) pero no causan depresión respiratoria ni producen dependencia. Entre sus agonistas encontramos las dinorfinas (principal agonista endógeno), la salvinorina A y la pentazocina. Sus antagonistas son por ejemplo la nalbufina o la nor-binaltorfimina que bloquean los efectos de los receptores kappa. Hay estudios que sugieren un papel crucial de estos receptores sobre la modulación de la percepción humana (5).
- **Receptor de nociceptina - FQ orfanina**, a este receptor se le denominó receptor ORL-1, donde se unen los péptidos derivados de la pronociceptina-orfanina y que además de analgesia pueden bloquear la respuesta analgésica del receptor Mu y Kappa (6).

Los opioides son moléculas muy liposolubles, de ahí su facilidad a distribuirse por el sistema nervioso central y periférico donde pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o varios de estos receptores opioides. Los efectos que producen son debidos a la estimulación de estos receptores, y su consumo continuado genera alteraciones adaptativas como la tolerancia o bien tras la retirada pueden generar síndromes de abstinencia (7).

En función del receptor estimulado los efectos producidos pueden variar, y en concreto nos centraremos en los efectos producidos por los agonistas de los receptores kappa, donde interaccionan la Salvinorina A o la pentazocina, comportándose como psicodélicos atípicos.

2. SALVINORINA A

2.1 Descripción

La Salvinorina A es el principio activo lipófilo de una planta perenne llamada *Salvia divinorum*, de la familia de las mentas (*Lamiaceae*) cuya fórmula molecular es $C_{23}H_{28}O_8$. Su estructura molecular está constituida por un diterpeno de neoclerodano con efectos psicoactivos (se considera una de las sustancias naturales más potentes que se conoce) y a diferencia de la mayoría de los compuestos alucinógenos no presenta átomos de nitrógeno en su estructura, lo que quiere decir que no se trata de un compuesto alcaloide (**Figura 1**).

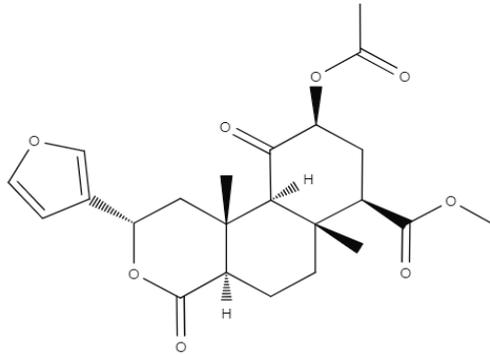


Figura 1. Salvinorina A

2.2 *Salvia divinorum*

La *Salvia divinorum* (también llamada “ska pastora”, Hierba de los dioses”, “Hierba María”, “Menta mágica”, “Sally D” o “Purple Sticky”), es una planta arbustiva que puede llegar a alcanzar el metro y medio de altura, sus hojas son ovaladas de bordes dentados (**Imagen 1**) y la flor presenta una corola blanca que se rodea de un cáliz azul violáceo que crece formando panículas de unas 25-30 flores. Suele crecer a partir de los 400 m de altitud con preferencia por zonas sombrías y con alto contenido en humedad. Esta planta ha sido muy utilizada por los indios chamanes mazatecos de la Sierra Madre Oriental de Oaxaca (México) como parte de la medicina tradicional para tratar enfermedades gastrointestinales, dolores de cabeza, dolores reumáticos y otras muchas patologías, pero también como medio para inducir visiones en rituales de adivinación y curación espiritual por su efecto alucinógeno (8).



Imagen 1. *Salvia divinorum*.
Fotografía de María Bernal.

2.3 Formas de consumo

La forma de administración es uno de los factores que más influye en cuanto al tiempo de inicio de los efectos o la duración de los mismos.

- **Forma tradicional:** los indios mazatecos mastican bien las hojas frescas o secas permaneciendo el máximo de tiempo en la boca para que los jugos penetren por la mucosa oral, ya que en el sistema digestivo son rápidamente degradadas. También se consumen en forma de infusión, en este caso empleando un mayor número de hojas. El tiempo transcurrido hasta la aparición de los efectos va de 25-30 minutos y la duración de los mismos pueden llegar hasta 4 horas después del consumo. Esta forma de consumo provoca efectos psicodélicos más graduales
- **Forma no tradicional:** son o bien tinturas o por vaporización de las hojas secas o extractos de hojas fortificados en un “bong” (pipa de agua), donde se pueden alcanzar altas temperaturas de vaporización. Esta forma de consumo consigue efectos muy intensos y muy rápidos que aparecen a alrededor de los 30 segundos y desaparecen a los pocos minutos hasta un máximo de 20-30 minutos. Cuanta mayor concentración se inhale mayor es la intensidad de los efectos (9).

2.4 Mecanismo de acción

La Salvinorina A es un agonista selectivo de los receptores *Kappa* del sistema opioide y prácticamente no presenta afinidad por los receptores opioides μ o δ . Además, no ejerce ninguna acción sobre los receptores clásicos de los alucinógenos como son los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} (10).

2.5 Farmacocinética

- **Absorción:** el tiempo de inicio de acción de la salvinorina A es muy breve ya que se absorbe rápidamente alcanzando su concentración máxima en plasma a los pocos minutos.
- **Distribución:** La salvinorina es una molécula lipófila que atraviesa velozmente la barrera hematoencefálica, por lo que alcanza el SNC rápidamente donde se une a los receptores Kappa opioides.
- **Metabolismo:** La Salvinorina A se metaboliza a nivel intestinal y hepático (CYP450 y UGT2B7). La salvinorina A se hidroliza a través de esterasas a su principal metabolito inactivo, la Salvinorina B (**Figura 2**) que presenta mucha menor afinidad por los receptores Kappa.
- **Eliminación:** Los estudios en humanos son muy limitados, pero estudios en animales (monos) mostraron una semivida de eliminación del SNC a los 8 minutos, la vía de excreción es a nivel renal donde se excreta en forma de analitos inactivos y la semivida de eliminación varía en función del sexo (mayor en sexo femenino) que va de unos pocos minutos a una hora (11).

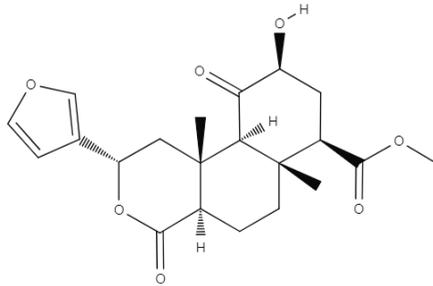


Figura 2. *Salvinorina B*, principal metabolito inactivo de la *Salvinorina A*.

Obtenida a través de <https://molview.org/>

2.6 Efectos del consumo

Pueden ser efectos que van desde muy placenteros hasta aterradores, dependiendo en gran medida de la forma de consumo. De forma inhalada los efectos psicoactivos pueden ser muy intensos, llevando a la incapacitación de los movimientos físicos, alucinaciones auditivas, despersonalización, transformación en objetos, sensaciones de ser lanzado a otra dimensión. Sinestesia visual-propioceptiva, visiones geométricas, revivir recuerdos de la infancia, contacto con entidades, distorsiones temporales son parte de los efectos que pueden experimentarse tras su consumo. En cambio, el consumo de *Salvia divinorum* no incrementa la frecuencia cardíaca ni la presión arterial, según estudios publicados (12).

Los efectos no deseados y efectos secundarios tras el consumo se han notificado como cansancio, mareos y amnesia y pueden aparecer episodios de psicosis en personas vulnerables influyendo mucho la concentración de la dosis administrada (13).

2.7 Intoxicaciones

Existe poca frecuencia en el registro de intervención médica en centros hospitalarios por intoxicaciones por *Salvia divinorum*. En el informe de 2022 de Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España publicado por el Ministerio de Sanidad, reportan un 0,4% de estudiantes de 14 a 18 años había consumido *Salvia divinorum* del total de nuevas sustancias psicoactivas, siendo la que menos prevalencia de consumo presentaba junto con la Ayahuasca. Esto está también relacionado con que se posiciona como una de las sustancias psicoactivas más difíciles de conseguir (14). No existe antídoto específico para la intoxicación y la eficacia de la naloxona no está del todo demostrada. No está indicada la diuresis forzada. En caso de agitaciones severas se recomienda la administración de benzodiazepinas. Hay que destacar que la *Salvia divinorum* no se considera adictiva y que los efectos de su consumo suelen ser temporales (15).

2.8 Usos

Desde los años 90 esta planta ganó popularidad como droga recreativa por sus efectos psicoactivos intensos de corta duración en busca de experiencias psicodélicas, exploración espiritual o introspección, pero en el presente, muestra una baja tasa de continuidad, y muchas de las personas que ya la han consumido refieren que no la volverían a probar. Cada país tiene regulado el listado de plantas cuya venta está restringida al público por su toxicidad, por lo que dependiendo del país la venta o empleo de salvia divinorum está sujeto a regulación. En la actualidad la *Salvia divinorum* se encuentra en diferentes líneas de investigación con fines médicos ya que los compuestos que ejercen de agonistas de los receptores kappa presentan un papel importante para combatir la adicción, ya que atenúan los efectos gratificantes de las drogas de abuso, disminuyendo la liberación de dopamina en las regiones del sistema de recompensa (los transportadores de dopamina se encuentran muy próximos a las zonas en las que están ubicados los receptores opioides kappa, dando como resultado un incremento de la recaptación de dopamina). Estos agonistas kappa pueden ser muy relevantes para el desarrollo de compuestos antiadictivos sin efectos secundarios (16).

2.9 Métodos de detección

La salvinorina A se puede detectar mediante cromatografía en capa fina, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía de gases acoplada a

espectrometría de masas o Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La sensibilidad y especificidad dependerá del método utilizado, así como de la concentración de salvinorina presente en la muestra. La rápida metabolización de la Salvino-rina A dificulta la detección tras el consumo (17).

3. PENTAZOCINA

3.1 Descripción

La pentazocina N-3,3-dimetilalilo ($C_{19}H_{27}NO$) es un analgésico opioide sintético derivado del benzomorfanó que actúa como agonista parcial o antagonista μ (actividad agonista-antagonista) también con actividad agonista parcial sobre los receptores kappa opioides (**Figura 3**). Su uso ha sido destinado al tratamiento del dolor moderado a intenso (18).

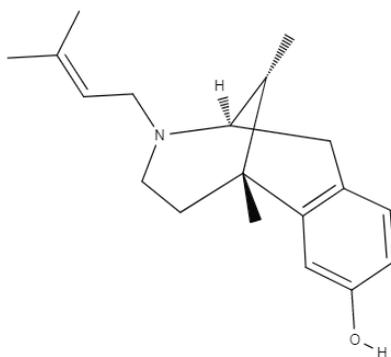


Figura 3. Estructura de la pentazocina.

Obtenida a través de <https://molview.org/>

3.2 Formas de consumo o administración

Existen diferentes formas de administración: vía oral en forma de tabletas, intramuscular mediante una solución inyectable o intravenosa de ámbito hospitalario. La dosis recomendada como tratamiento del dolor moderado-intenso va en función de la edad, peso y gravedad del dolor, pero de forma general se inicia con dosis de 25 a 50 mg cada 3-4 horas, sin exceder la dosis máxima recomendada de 600 mg.

Dependiendo del país se encuentran diferentes nombres de la pentazocina para su comercialización, siempre con receta médica (en España se comercializaba con el nombre Sosegon® en comprimidos de 50 mg, pero ya no se encuen-

tra entre los fármacos de prescripción de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y en caso de prescripción se encuentra disponible como medicación extranjera como Talwin® solución inyectable de 300 mg o Fortral® en tabletas de 50 mg) (19).

3.3 Mecanismo de acción

La pentazocina es principalmente un agonista parcial que al interaccionar con los receptores μ puede producir una respuesta parcial de menor intensidad que los de acción completa pero suficiente para aliviar el dolor, pero también puede actuar como antagonista de este mismo receptor, revirtiendo el efecto que otros opiáceos como la morfina o meperidina. Pero no solo interacciona con los receptores μ , sino que también puede interaccionar con los receptores opioides κ donde no solo realiza el efecto analgésico, sino que también puede dar lugar a efectos disociativos y psicotrópicos, sobre todo si el consumo es prolongado (20).

3.4 Farmacocinética

- **Absorción:** La pentazocina se absorbe de forma rápida en el tracto gastrointestinal si la administración es oral (analgésia a los 30 minutos aproximadamente), intramuscular (efectos analgésicos a los 15-20 minutos) o intravenosa (efectos a los 2 o 3 minutos).
- **Distribución:** se distribuye rápidamente a los tejidos corporales y un alto porcentaje viaja unida a proteínas plasmáticas, la albúmina principalmente. Por vía oral presenta una biodisponibilidad del 20% aproximadamente. Accede al SNC ya que atraviesa la barrera hematoencefálica donde ejerce sus efectos analgésicos y psicotrópicos. Esta distribución se ve influida por factores como la edad, la función hepática y renal (21, 22).
- **Metabolismo:** su metabolismo es principalmente hepático a través de procesos de desmetilación y glucuronización (citocromo P450, CYP4A). El metabolismo de la pentazocina está incrementado hasta en un 40% en las personas fumadoras o que habiten en áreas urbanas donde el aire esté muy contaminado por presencia de componentes químicos que actúan como agentes inductores enzimáticos y aumentan la velocidad con la que el hígado metaboliza a la pentazocina (21, 22).
- **Eliminación:** casi el 80% de la dosis administrada de pentazocina se excreta por la orina, en forma inalterada y en forma de metabolitos inactivos (nor-pentazocina libre, glucuronido de norpentazocina, hidroxipentazocina, nor-lactazocina y norlactazocina conjugada). La vida media de eliminación es de 3-4 horas (corta) lo que significa que muestra un efecto analgésico de corta duración, aunque este periodo de tiempo podría verse incrementado

en casos de insuficiencia hepática o renal. Tras una dosis oral, aproximadamente el 13% de la pentazocina podría ser excretada de forma inalterada en orina en las siguientes 24 horas (21, 22).

3.5 Efectos

Los efectos analgésicos son similares a los de la morfina (30 mg de pentazocina causa efectos parecidos a 10 mg de morfina), con un efecto techo al aumentar la dosis (es decir que a partir de una cierta cantidad no se incrementa el efecto analgésico) aunque sí pueden aumentar los efectos secundarios. Tiene propiedades de agonista parcial y puede antagonizar los efectos de los opiáceos. Puede provocar depresión del centro respiratorio, aumentar el tono de la fibra lisa del tubo digestivo y de las vías biliares y provocar miosis. Al ser un derivado del benzomorfolano conserva una elevada actividad analgésica y menos efectos adversos que la morfina (menos tolerancia y menor adicción). Al ser un agonista parcial de los receptores kappa a altas dosis pueden aparecer efectos sedantes, de embriaguez y disforia. Puede causar distorsiones visuales, auditivas y táctiles, alteración de la percepción del tiempo (sobre todo a partir de 90 mg de dosis o la administración intravenosa también aumenta el riesgo de alucinaciones y efectos psicoactivos) (23,24).

3.6 Efectos secundarios

Presenta alta tasa de efectos adversos como disforia, alucinaciones, taquicardia e hipertensión y está desaconsejada en pacientes con cardiopatías. Cuando se administra un agonista-antagonista junto con un agonista, el efecto antagonista sobre los receptores mu puede desencadenar un síndrome de abstinencia. En la administración parenteral la analgesia producida por la pentazocina se alcanza rápidamente, pero al mismo tiempo es relativamente breve (entre 2 y 4 horas más o menos). Puede atravesar la barrera placentaria y también pasar a la leche cuando se administra a la madre lactante (25,26).

3.7 Usos

La pentazocina fue sintetizada con el objetivo de lograr un analgésico que presentara un menor potencial adictivo y con menos efectos secundarios que otros opioides del mercado ya que se pensaba que el perfil de seguridad que proporcionaba era más favorable que el de otros opioides, sin embargo, más adelante se demostró que esto no era así, y que la pentazocina como muchos otros opioides del mismo grupo, era potencialmente adictiva.

No se conocen prácticamente casos del empleo de pentazocina a nivel recreativo, y los casos de alucinaciones reportados hacen referencia a un consumo crónico o incrementado de la misma. En la actualidad debido a su bajo empleo como analgésico (cada vez hay más prudencia en su prescripción) parece improbable que el abuso de pentazocina se convierta en un problema social o de salud pública.

La sobredosis de pentazocina, al igual que la sobredosis de otros opioides puede originar pérdida de conciencia, depresión respiratoria y miosis entre otros síntomas.

El antídoto es la naloxona, bloqueando sus efectos y revirtiendo la depresión respiratoria, ya que desplaza a la pentazocina de los receptores opioides (27).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Aspe R. Aislamiento de la morfina. 200 años de un descubrimiento fundamental para la química moderna. *An. Quím.* 2006;102 (2),45-53.
2. Baynes JW, Dominiczak MH. Neurotransmisores. En: *Bioquímica Médica*. 4ª ed. Elsevier Saunders; 2014. 551-563.
3. Janecka A, Fichna J, Janecki T. Receptores opioides y sus ligandos . *Curr Top Med Chem* . 2004; 4 (1):1-17.
4. Sobre los analgésicos opioides [Internet]. *Analgesicosopioides.org*. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: http://analgesicosopioides.org/conociendo_sobre_los_analgésicos_opioides.html
5. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med*. 2016;67:433-51.
6. Mucio-Ramírez S, et al. “El receptor ORL-1 y su péptido endógeno, la nociceptina/orfanina FQ. Nuevos miembros de la familia de los opioides.” *Salud mental* 24.6 (2001): 43-54.
7. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*. 2004;73:953-90.
8. Addy PH. Acute and post-acute behavioral and psychological effects of salvinorin A in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Mar;220(1):195-204.
9. Cortina, AE. *Salvia Divinorum: Entre la Prohibición y la Construcción de su conocimiento*. *Revista Cadernos de Campo* 31.1 (2022): 1-20.
10. Johnson MW, MacLean KA, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR. Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend*. 2011 May 1;115(1-2):150-5.

11. Teksin, ZS, Lee, IJ, Nemieboka, N.N, *et al.* Evaluation of the transport, in vitro metabolism and pharmacokinetics of Salvinorin A, a potent hallucinogen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2009). 72, 471–477.
12. Mowry M, Mosher M, Briner W. Acute physiologic and chronic histologic changes in rats and mice exposed to the unique hallucinogen salvinorin A. *J Psychoactive Drugs.* 2003;35(3):379–82.
13. Maqueda AE, Valle M, Addy PH, Antonijoan RM, *et al.* Salvinorin-A Induces Intense Dissociative Effects, Blocking External Sensory Perception and Modulating Interoception and Sense of Body Ownership in Humans. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(12)
14. Baranguan C, Falo FJ, Sánchez A, Vázquez E, Navarra AV, González R, *et al.* Gob.es. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2022OEDA-INFORME.pdf>
15. Fetoc.es. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.fetoc.es/asistencia/Guias_urg_tto_intox_especifi.pdf
16. Elda A, Sánchez M. Farmacología humana de la salvinorina A: estudio del mecanismo de acción central mediante bloqueo farmacológico de los efectos [Internet]. Uab.cat. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2018/hdl_10803_666961/aems1de1.pdf
17. Soto-Restrepo, V, Taborda-Ocampo, G, & Garzon-Mendez, W. Salvinorina A: terpeno alucinógeno presente en *Salvia divinorum* Epling & Játiva. *Colombia Forense*, (2017). 4(1).
18. Pentazocina [Internet]. Quimica.es. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Pentazocina.html>
19. Penzatocina en Vademecum [Internet]. Iqb.es. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/p005.htm>
20. Valiente Millán, ML, Salinas Ruiz F, Verdejo González A. Terapéutica: el empleo racional de los fármacos opioides en atención primaria. *Medicina integral: Medicina preventiva y asistencial en atención primaria de la salud* 38.3 (2001): 116-126.
21. Armstrong SC, Wynn GH, Sandson NB. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate analgesics. *Psychosomatics.* 2009 Mar-Apr;50(2):169–76.
22. Suzuki T, Suganuma T, Nishino J, Hanano M. Pharmacokinetics of pentazocine and its occupancy of opioid receptors in rat brain. *Biol Pharm Bull.* 1997 Nov;20(11):1193–8.
23. Riley JL 3rd, Hastie BA, Glover TL, Fillingim RB, Staud R, Campbell CM. Cognitive-affective and somatic side effects of morphine and pentazocine: side-effect profiles in healthy adults. *Pain Med.* 2010 Feb;11(2):195–206.
24. Potter DR, Payne JP. Newer analgesics: with special reference to pentazocine. *Br J Anaesth.* 1970 Mar;42(3):186–93.

25. Sarraf S, Singh S, Pandey SS. Cutaneous complications of parenteral pentazocine abuse. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1996 May-Jun;62(3):191-2
26. Mental side effects of pentazocine. *Br Med J*. 1974 Feb 23;1(5903):297
27. Naloxone y pentazocine oral Información Española De la Droga [Internet]. *Drugs.com*. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.drugs.com/mtm_esp/naloxone-y-pentazocine.html



DELIRANTES →

1. ANTICOLINÉRGICOS

2. GABAÉRGICOS



ANTICOLINÉRGICOS (ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES MUSCARÍNICOS DE ACETILCOLINA O DELIRANTES CLÁSICOS)

Francesc Campos Barreda
Salvador Ventura Pedret

1. GENERALIDADES

Aunque los alcaloides anticolinérgicos derivados del tropano, como la hiosciamina, atropina (mezcla racémica de la hiosciamina) y escopolamina, pueden encontrarse en diversas familias de plantas como las *Erythroxylaceae*, *Proteaceae*, *Euphorbiaceae*, *Rhizophoraceae*, *Convolvulaceae*, *Brassicaceae* y *Solanáceae* (1), son más conocidos en asociación a la familia de las Solanáceas y concretamente a las especies *Datura stramonium*, *Atropa belladonna*, *Hyoscyamus niger* y *Scopolia carniolica*, las cuales se han relacionado durante mucho tiempo con las brujas de Europa (2).

Esta noción probablemente surgió debido a que estos alcaloides son alucinógenos, a menudo clasificados como delirantes que nublan la mente en lugar de expandirla, como lo hacen muchas otras sustancias alucinógenas (3,4). Han sido tan populares en uso y mito que se han escrito en obras literarias famosas (5) e incluso en óperas como la Wagneriana “Tristan und Isolde” (6).

En la Edad Media, *Atropa belladonna* fue utilizada por brujas y hechiceros y envenenadores profesionales. A pesar de que la planta se centró en gran medida en el mundo de la brujería durante la Edad Media, los herbolarios y los boticarios comenzaron a estudiarla en los siglos XVI y XVII (7).

El nombre Belladonna, que significa “mujer hermosa” se origina en el uso histórico de la planta por parte de las mujeres del Renacimiento Italiano para mejorar su aspecto. En esta época, las mujeres utilizaban un extracto derivado de las bayas de la planta de *Atropa belladonna* como colirios para dilatar las pupilas de sus ojos, lo cual se veía como una característica atractiva en ese momento (8).

En el siglo XIX, los alcaloides de *Atropa belladonna* se incorporaron a medicamentos de venta libre aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para uso humano como anticolinérgico, en medicamentos para la tos, sedantes para detener los espasmos bronquiales en el asma y la tosferina, analgésico en el mareo, cólico, enfermedad de Parkinson, neuralgia y reumatismo, así como en yesos y para tratar trastornos psiquiátricos asociados con hipercinesia, sudoración excesiva y asma bronquial (7).

Un estudio reciente describe la ingestión intencional de belladonna por parte de los adolescentes de la región de Bilogora de Croacia que comenzó en el siglo XX. Parece que era una costumbre muy extendida a la que llamaban “Bunnanje”, derivado del nombre local de la planta *Bunika*. Y en la que los adolescentes explotaron las propiedades alucinógenas de las bayas de *Atropa belladonna* mientras estaban pastoreando animales en las aldeas, afirmando los investigadores que esta era la primera publicación de tal consumo intencional de bayas de *Atropa belladonna* por sus efectos psicóticos, causando delirio y comportamiento alucinógeno (9).

A parte de su uso intencionado por adolescentes, generalmente la vía de exposición a la atropina y la escopolamina en humanos se produce a través de la ingesta accidental de alguna parte (bayas, hojas o raíces) de plantas como la belladona (*Atropa belladonna*), el estramonio (*Datura stramonium*) o el beleño blanco (*Hyoscyamus niger*). La presencia de alcaloides tropánicos (AT) en el género *Datura* es bien conocida. La especie *Datura stramonium* es muy común en las regiones templadas y tropicales, por lo que se han encontrado semillas de esta especie como impurezas entre las semillas de lino, soja, sorgo, mijo, girasol, trigo sarraceno y sus productos derivados. Las semillas de *Datura stramonium* no pueden eliminarse con facilidad del sorgo, el mijo y el alforfón mediante selección y limpieza, por lo que el sorgo, el mijo y el trigo sarraceno y sus productos derivados, así como los alimentos elaborados a base de cereales que los contienen, presentan contaminación por alcaloides tropánicos. La Unión

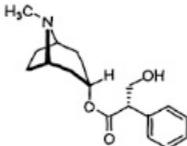
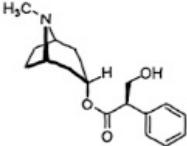
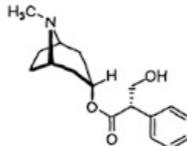
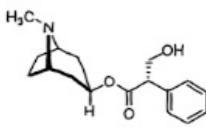
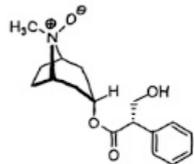
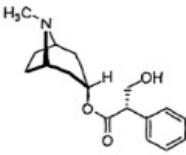
Europea (UE) ha regulado (Reglamento (UE) 2016/239) el contenido máximo para los alcaloides tropánicos atropina y escopolamina en alimentos elaborados a base de cereales y los alimentos para lactantes y niños de corta edad que contengan mijo, sorgo, trigo sarraceno o sus productos derivados (10).

El análisis de la literatura muestra que *D. stramonium* se asocia en gran medida con el consumo de drogas entre los adolescentes, mientras que *A. belladonna* se ingiere principalmente como resultado de que las bayas se confunden con frutas comestibles. Se ha descubierto que *H. Niger* se ingiere en gran medida cuando se confunde con otras plantas y que la *S. camiolica* es la causa de muy pocas intoxicaciones (11).

2. ESTRUCTURA QUÍMICA

La formación de alcaloides tropánicos anticolinérgicos, como hiosciamina/atropina y escopolamina, se produce en las raíces de las plantas antes de distribuirse por las partes aéreas (1,12). Y no existe evidencia de que dichas sustancias jueguen ningún papel importante en la regulación de la actividad de la planta. Su estructura se compone de un núcleo tropánico esterificado con un ácido fenilacético, y en la tabla I se muestra la gran importancia que tiene para su actividad anticolinérgica la posición del grupo hidroxilo de la parte ácida de la molécula, especialmente su forma levógira, la cual presenta una actividad 40 veces mayor que su forma dextrógira. La configuración del grupo alcohol de la tropina también es importante para su actividad, siendo los ésteres de pseudotropina hasta 7 veces menos activos que los ésteres de tropina. Esta diferencia puede ser explicada por la forma geométrica más plana del éster de tropina respecto al de pseudotropina, con lo que presumiblemente encajaría mejor con el receptor. El grupo amino cuaternario también desempeña un papel importante en la actividad, ya que es claramente más activo que su correspondiente base (13).

La escopolamina o (\pm)hioscina tiene un peso molecular de 303,35 g/mol y su fórmula química es $C_{17}H_{21}NO_4$. Es soluble en agua, en disolventes orgánicos y en grasas. Solamente su forma levógira tiene efectos tóxicos. La atropina es la mezcla racémica de la (\pm)hiosciamina, con una estructura química similar a la de la escopolamina. La fórmula química de la atropina es $C_{17}H_{23}NO_3$ y tiene un peso molecular de 289,37 g/mol y una mayor solubilidad en disolventes orgánicos que en agua. Únicamente su forma levógira tiene efectos tóxicos (**Figura 1**) (14).

Mayor actividad	Menor actividad
 <p data-bbox="251 536 399 564">(-)-hiosciamina</p>	 <p data-bbox="637 536 785 564">(+)hiosciamina</p>
 <p data-bbox="251 882 399 910">Ester de tropina</p>	 <p data-bbox="618 882 856 910">Ester de pseudotropina</p>
 <p data-bbox="251 1183 444 1210">Amina cuaternaria</p>	 <p data-bbox="689 1183 830 1210">Amina básica</p>

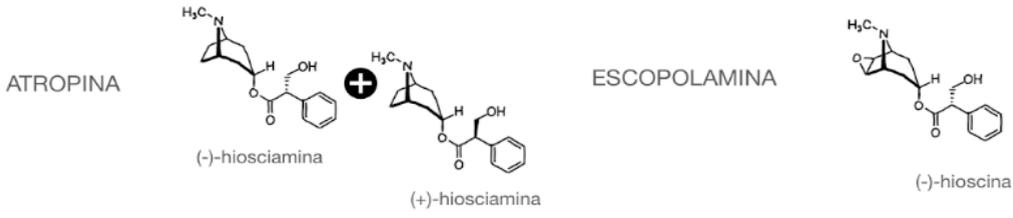


Figura 1. Estructura química.

3. FARMACOCINÉTICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Alrededor del 95% de la atropina está biodisponible tras la exposición. La atropina tiene efectos farmacológicos a partir de una concentración de 2-3 mg/ml. Los niveles plasmáticos máximos de atropina dependen de la forma de exposición. Por ejemplo, los niveles plasmáticos máximos de atropina se alcanzan a los 13 minutos, 1 hora y 1,5 a 4 horas cuando se administra por vía intramuscular, oral y mediante aerosol, respectivamente. La vida media de eliminación es de 2 a 4 horas y del 20 al 50% de la atropina se excreta de forma inalterada (15). Por el contrario, la biodisponibilidad de la escopolamina es limitada si se administra por vía oral. La escopolamina tiene una vida media corta en plasma y produce efectos adversos que dependen de la dosis. La concentración máxima de escopolamina se produce aproximadamente a las 0,5 horas después de la ingesta oral. Aproximadamente el 3 % de la (-)-escopolamina no metabolizada, se excreta en la orina después de la ingesta oral de escopolamina, lo que sugiere un metabolismo de primer paso de la escopolamina después de la administración oral. Se ha sugerido que la escopolamina es metabolizada por CYP3A (subfamilia del citocromo P-450) (16). A pesar de los muchos años de su uso en la práctica clínica, todavía hay escasez de datos sobre su metabolismo y excreción renal en humanos (11).

Las aminas terciarias naturales (-)-hiosciamina y (-)-escopolamina son agentes antimuscarínicos ya que son antagonistas de los receptores muscarínicos de la acetilcolina (ACh). Estos receptores están presentes principalmente en los sitios efectores autónomos inervados por nervios parasimpáticos (colinérgicos posganglionares). Los alcaloides tropánicos (AT) de origen natural parecen ser relativamente no selectivos para los 5 tipos diferentes de receptores muscarínicos (M1 a M5) identificables farmacológicamente. En dosis terapéuticas, estas sustancias antimuscarínicas de amina terciaria tienen poco efecto sobre los receptores nicotínicos de la ACh. Las funciones de los subtipos de receptores muscarínicos M1 a M5, que tienen ubicaciones anatómicas distintas en la periferia y el Sistema Nervioso Central (SNC) (**Tabla 1**), están mediadas por interacciones con proteínas G (17).

Los efectos antimuscarínicos periféricos predominantes de los AT son la disminución de la producción de secreciones de las glándulas salivales, bronquiales y sudoríparas, dilatación de las pupilas (midriasis) y parálisis de la acomodación (cicloplejia), cambios en la frecuencia cardíaca, inhibición de la micción, reducción del tono gastrointestinal e inhibición de la secreción de ácido gástrico (14).

La (-)-hiosciamina y la (-)-escopolamina difieren en sus acciones antimuscarínicas, particularmente en su capacidad para afectar el SNC. La (-)-hiosciamina rara vez tiene efectos sobre el SNC en las dosis que se usan clínicamente.

Tabla 1. Receptores M y localizaciones.

Tipo de receptor	Localización
M1	SNC (corteza cerebral, hipocampo y cuerpo estriado), en ganglios autónomos y glándulas (gástricas y salivales).
M2	Ampliamente en el SNC, el corazón, el músculo liso y las terminales nerviosas autonómicas.
M3	SNC y son abundantes en el músculo liso y el corazón.
M4	Preferentemente en el prosencéfalo
M5	Niveles bajos en el SNC y la periferia. Predomina en las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral y de la sustancia nigra del SNC.

Por el contrario, la (-)-escopolamina tiene efectos centrales depresores prominentes en dosis terapéuticas bajas (17). En neurofarmacología, la (-)-escopolamina se ha utilizado como compuesto de referencia para investigar el papel del sistema colinérgico en los déficits cognitivos y de memoria relacionados con la edad y la demencia en animales de experimentación y humanos (18,19). En cuanto al papel de los receptores muscarínicos en el SNC, se ha planteado la hipótesis de que la ACh tiene una participación principal en los procesos de atención y plasticidad de las neuronas sensoriales más que en las funciones de aprendizaje y memoria (20-22).

La (-)-hiosciamina y la (-)-escopolamina estimulan el SNC con inquietud, desorientación, alucinaciones y delirio a dosis tóxicas. A medida que aumenta la dosis, a la estimulación le sigue una depresión central que conduce a la muerte por parálisis respiratoria (23).

Los enantiómeros levógiros (-)-hiosciamina y la (-)-escopolamina naturales son los principales responsables de la actividad antimuscarínica. Existe alguna evidencia de que los enantiómeros dextrógiros (+) podrían tener actividad colinomimética, no obstante, no se encuentran de manera natural en las plantas y no hay suficiente información sobre el potencial de racemización en animales o humanos para determinar su posible efecto para la evaluación de riesgos (14).

4. CLÍNICA

Tradicionalmente, la atropina y la escopolamina se consideran seguras cuando se usan en dosis más pequeñas de hasta 1,5 mg/día (24, 25). Los receptores muscarínicos de acetilcolina posganglionares (mAChR) en varios órganos exhiben sensibilidad diferencial a los alcaloides antimuscarínicos. Por ejemplo, pequeñas dosis de atropina y escopolamina inhiben la secreción salival y bronquial y la sudoración, lo que causa sequedad en la boca. Por el contrario, dosis más altas pueden causar dilatación de la pupila, inhibir la función del nervio vago, aumento de la frecuencia cardíaca, confusión, alucinaciones, somnolencia, euforia, amnesia, fatiga y sueño sin sueños con una reducción de movimientos oculares rápidos (REM) y también defectos en la motilidad gástrica y constricción de las vías respiratorias que pueden conducir a la asfixia y la muerte (26). La toxicidad suele manifestarse dentro de los 30 a 60 minutos después de la ingestión de *Atropa belladonna* en dosis superiores a 1,5 mg/día y esto puede prolongarse durante 24 a 48 horas debido a los retrasos en la absorción de las sustancias activas de la planta y su absorción a través de los intestinos causado por el efecto anticolinérgico de la atropina (27,28). Y algunos efectos, como dolor de cabeza y pupilas dilatadas, pueden durar semanas (29).

El tratamiento médico suele consistir en el uso de lavado gástrico y carbón activado en casos de presentación temprana, el enfriamiento para controlar la fiebre y el uso de benzodiazepinas para reducir la agitación y las alucinaciones (30). Puede administrarse fisostigmina en casos graves (31).

La ingesta de bayas de *Atropa belladonna* que contienen un 65% de alcaloides de promedio se traducirá en envenenamiento. En ausencia de tratamiento, la ingesta de 2 a 5 bayas en niños y de 10 a 20 en adultos puede ser letal. Los niños corren un riesgo especial de envenenamiento por belladonna debido a la posibilidad de confusión con otras bayas inofensivas.

Los síntomas anticolinérgicos de *Atropa belladonna* son más evidentes en niños en comparación con adultos, a la misma dosis de exposición de alcaloides. De hecho, 0,2 mg/kg de atropina pueden causar la muerte en niños, lo que equivale a consumir dos frutos con 2 mg de atropina cada uno (32).

La atropina y la escopolamina pueden atravesar la placenta y acumularse en la leche materna, pero falta una fuerte correlación entre los alcaloides y la genotoxicidad, la carcinogenicidad o los efectos teratogénicos (11).

La atropina y la escopolamina varían en la extensión de su efecto. Específicamente, la escopolamina ejerce mayores efectos sobre el SNC, los ojos y las glándulas secretoras en comparación con la atropina, debido a su fuerza de base

más débil ($pK_a = 7,53$) en relación con la de la atropina ($pK_a = 9,56$). Aunque los efectos periféricos de la atropina y la escopolamina son similares, la atropina puede causar un efecto mayor que la escopolamina, provocando taquicardia y cambios en el funcionamiento cardiovascular (26). La sobredosis de atropina y escopolamina en el sistema nervioso central provocó disfunción de la memoria, desorientación y alucinaciones (33), insuficiencia cardiovascular y respiratoria (34), mientras que los efectos periféricos se manifiestan como una reducción de secreciones que resultan en sequedad de boca, enrojecimiento de la piel, estreñimiento, fiebre, retención urinaria, midriasis e hipertensión (8,33).

BIBLIOGRAFÍA

1. Adamse, P., Egmond, Van H.P., 2010. Tropane Alkaloids in Food. Institute of Food Safety, 1207272001. <http://edepot.wur.nl/160741>.
2. Penicka, Sarah, 2008. Caveat Anoynter! A Study of Flying Ointments and Their Plants. Sydney Studies in Religion. <http://openjournals.library.usyd.edu.au/index.php/SSR/article/viewFile/210/189>.
3. Díaz, Jose Luis, 2010. Sacred plants and visionary consciousness. Phenomenol. Cognitive Sci. 9 (2), 159–170.
4. Moro, Levente, Simon, Katalin, Imre, Bard, Racz, Jozsef, 2011. Voice of the psychonauts: coping, life purpose, and spirituality in psychedelic drug users. J. Psychoact. Drugs 43 (3), 188–198.
5. Müller, Jürgen Leo, 1998. Love potions and the ointment of witches: historical aspects of the nightshade alkaloids. Clin. Toxicol. 36 (6), 617–627.
6. Weitz, Gunther, 2003. “Love and death in wagner’s tristan und isolde—an epic anticholinergic crisis. Bmj 327 (7429), 1469.
7. Lee, M.R., 2007. Solanaceae IV: Atropa belladonna, deadly nightshade. J. R. Coll. Physicians Edinb. 37, 77–84.
8. Berdai, M.A., Labib, S., Chetouani, K., Harandou, M., 2012. Atropa belladonna in- toxication: a case report. Pan Afr. Med. J. 11, 72.
9. Lacković, Z., 2017. “bunanje”: XX century abuse of atropa belladonna halucinogenic berries in continental Croatia. Psychiatr. Danub. 29, 379–382. <http://dx.doi.org/10.24869/psyd.2017.379>.
10. Gunnar F. Kwakyea, Jennifer Jiménez, Jessica A. Jiménez, Michael Aschner. Atropa belladonna neurotoxicity: Implications to neurological disorders. Food and Chemical Toxicology 116 (2018) 346–353.
11. Arroo, R.R.J., Woolley, J.G., Oksman-Caldentey, K.M., 2007. Tropane alkaloid containing plants - henbane, belladonna, Datura, and duboisia. In: Nagata, T., Lorz, H., Widholm, J.M. (Eds.), Transgenic Crops VI, Section II: Medicinal Crops, Biotechnology in Agriculture and Forestry, vol. 61. Springer-Verlag, Berlin, pp. 2–20.

12. Nachod, F C; Lands, A M; The relationship between chemical structure and biological activity of compounds with atropine-like activity. Transactions of the New York Academy of Sciences. 1953, 16, 1:2-13.
13. EFSA. Scientific Opinion on Tropane alkaloids in food and feed; 2013 EFSA Journal 2013;11(10):338.
14. Pillay, V.V., 2005. Modern Medical Toxicology. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd <http://dx.doi.org/10.5005/jp/books/10534>.
15. Renner, U.D., Oertel, R., Kirch, W., 2005. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine. *Ther. Drug Monit.* 27, 655–665.
16. Brown JH and Taylor P, 2006. Cholinergic Agonists. In: Pharmacological Basis of Therapeutics. Eds Brunton LL, Lazo JS and Parker KL, 11th edition, McGraw-Hill, New York, 183-200.
17. Flood JF and Cherkin A, 1986. Scopolamine effects on memory retention in mice - a model of dementia? *Behavioral and Neural Biology*, 45, 169-184.
18. Ebert U and Kirch W, 1998. Review - Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. *European Journal of Clinical Investigation*, 28, 944-949.
19. Blokland A, 1996. Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory? *Brain Research Reviews*, 21, 285-300.
20. Everitt BJ and Robbins TW, 1997. Central cholinergic systems and cognition. *Annual Review of Psychology*, 48, 649-684.
21. Rasmusson DD, 2000. The role of acetylcholine in cortical synaptic plasticity. *Behavioural Brain Research*, 115, 205-218.
22. Martindale, 2011. The complete drug reference, online, Atropine, Pharmaceutical Press, London, Date of monographs revision: 05 December 2011. Available online: <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/>.
23. Beyer, J., Drummer, O.H., Maurer, H.H., 2009. Analysis of toxic alkaloids in body samples. *Forensic Sci. Int.* 185, 1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsci-int.2008.12.006>.
24. Ulbricht, C., Basch, E., Hammerness, P., Vora, M., Wylie, J., Woods, J., 2004. An evidence-based systematic review of belladonna by the natural standard research collaboration. *J. Herb. Pharmacother.* 4, 61–90. http://dx.doi.org/10.1300/J157v04n04_06.
25. Rajput, H., 2014. Effects of *Atropa belladonna* as an anti-cholinergic. *Nat. Prod. Chem. Res.* 1. <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6836.1000104>
26. Bogan, R., Zimmermann, T., Zilker, T., Eyer, F., Thiermann, H., 2009. Plasma level of atropine after accidental ingestion of *Atropa belladonna*. *Clin. Toxicol.* 47, 602–604. <http://dx.doi.org/10.1080/15563650903058906>.
27. Milanlioglu, A., 2011. Toxic encephalopathy after *Atropa belladonna* poisoning Pakistan. *J. Med. Sci. Pak. J. Med. Sci. Q* 27, 26–928.
28. Halpern, John H., 2004. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. *Pharmacol. Therapeut.* 102 (2), 131–138.

29. Meehan, Timothy J., Bryant, Sean M., Aks, Steven E., 2010. Drugs of abuse: the highs and lows of altered mental states in the emergency department. *Emerg. Med. Clin.* 28 (3), 663–682.
30. Koevoets, P.F., van Harten, P.N., 1997. [Thorn apple poisoning]. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 141 (18), 888–889. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9273454>. (Accessed 29 March 2019)
31. Schneider, F., Lutun, P., Kintz, P., Astruc, D., Flesch, F., Tempé, J.D., 1996. Plasma and urine concentrations of atropine after the ingestion of cooked deadly nightshade berries. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 34, 113–117.
32. Joshi, P., Wicks, A.C., Munshi, S.K., 2003. Recurrent autumnal psychosis. *Postgrad. Med. J.* 79, 239–240.
33. Bouziri, A., Hamdi, A., Borgi, A., Hadj, S.B., Fitouri, Z., Menif, K., Ben Jaballah, N., 2011.
34. *Datura stramonium* L. poisoning in a geophagous child: a case report. *Int. J. Emerg. Med.* 4, 31. <http://dx.doi.org/10.1186/1865-1380-4-31>.

GABAÉRGICOS

(AGONISTAS DEL RECEPTOR GABA A Y MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS DEL RECEPTOR GABA A, HIPNÓTICOS O DELIRANTES ATÍPICOS)

María Bernal Morillo

Alba Alonso Lorente

Elena Togores Pérez

1. GENERALIDADES

El funcionamiento adecuado del sistema nervioso central (SNC) depende del equilibrio entre los sistemas de neurotransmisión excitadores e inhibidores. El sistema excitador está regulado por el glutamato, en cambio el sistema inhibitor está regulado por el ácido γ -aminobutírico (GABA) a través de interneuronas. El sistema GABAérgico abarca la amígdala, el hipocampo, el hipotálamo, la corteza prefrontal, el bulbo olfatorio, incluida la médula espinal e incluso la retina (1).

Los receptores gabaérgicos son un tipo de receptores presentes en el SNC que pueden estar implicados en el desarrollo de efectos alucinógenos causado por el papel que ejercen en la regulación de la excitabilidad neuronal y en la transmisión sináptica inhibitoria del SNC.

2. GABA

El GABA es un aminoácido no proteico, el neurotransmisor inhibitor más importante del SNC en los mamíferos y desempeña un papel clave en la regulación de la transmisión neuronal en todo el cerebro. Esta función la realiza a través de la unión a los receptores GABA, constituida por dos familias principales, los

receptores GABA ionotrópicos (GABA A y C) y los receptores GABA metabotrópicos (GABA B) y que constituyen un importante objetivo de muchos fármacos que afectan a la función gabaérgica (benzodiazepinas, barbitúricos, hipnóticos...).

En las células gabaérgicas, el GABA es sintetizado mediante descarboxilación por la ácido glutámico descarboxilasa (GAD) a partir de glutamato, un potente compuesto bioactivo con un rol muy importante en el metabolismo cerebral. El GABA se trata de una molécula lipófila, cargada a pH fisiológico y por ello impedida a cruzar libremente la barrera hematoencefálica de forma pasiva. Una vez sintetizado es introducido en vesículas y está preparado para salir de la neurona presináptica. De esta forma, tras un estímulo nervioso, el GABA es liberado de la neurona presináptica a través de un canal dependiente de calcio y llega hasta la neurona postsináptica donde es reconocido por los receptores GABA-A o GABA-B y cuya misión consiste en inhibir o disminuir la actividad neuronal, afectando de manera considerable a la cognición, la regulación del comportamiento y la respuesta del cuerpo frente al estrés. Aquel GABA que no interaccione con los receptores será recaptado por la célula presináptica o bien por las células gliales (1,2,3).

El GABA se metaboliza a semialdehído succínico para regenerarse después a ácido glutámico y su catabolismo se lleva a cabo a través de la GABA transaminasa que es dependiente de piridoxal fosfato (1).

La desregulación de la neurotransmisión gabaérgica (descensos de los niveles del GABA) está relacionada con diversas enfermedades neurológicas y psiquiátricas entre las que se encuentran la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño de ansiedad o por abuso de sustancias, entre otras (4).

3. TIPOS DE RECEPTORES GABA

Existen tres grandes grupos de receptores gabaérgicos localizados en la membrana postsináptica:

- Receptores GABA-A: se trata de proteínas integrales de membrana de estructura pentamérica en el que al menos se conocen 19 subunidades agrupadas en secuencias de aminoácidos homólogos en subclases: α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , π , θ y ρ 1-3. La mayor parte de receptores GABA-A en el cerebro están constituidos por dos subunidades α , dos β y una γ (2,3). Estas subunidades se disponen formando un canal central con permeabilidad a los iones cloruro (**Figura 1**). La unión del ligando al receptor GABA-A provoca la entrada de iones cloruro provocando una hiperpola-

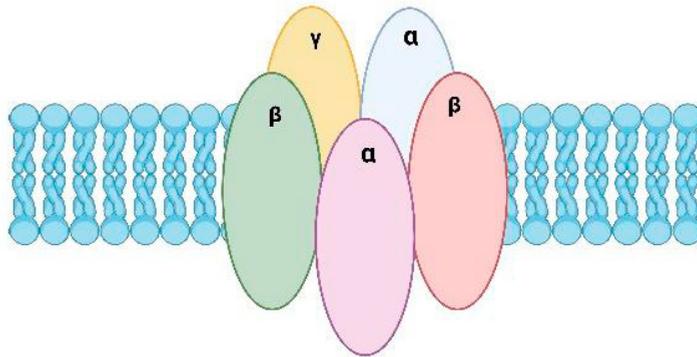


Figura 1. Estructura simplificada del receptor GABA-A.

Creada a través de biorender.

rización de la neurona postsináptica. Se encargan de las transmisiones sinápticas inhibitorias rápidas y la inhibición tónica en el cerebro, regulando la excitabilidad neuronal y los cambios rápidos de humor. Este tipo de receptores regulan la ansiedad, el pánico, el umbral convulsivo o la respuesta al estrés (5,6).

- Además, podemos encontrar una gran cantidad de ligandos denominados moduladores alostéricos que presentan capacidad para unirse a los sitios alostéricos y provocar un cambio conformacional espacial. Estos compuestos llevan a cabo su acción al unirse en diferentes sitios del receptor GABA-A, entre ellos encontramos a las benzodiazepinas (que interactúan con la subunidad γ del receptor e incrementan la frecuencia de apertura del canal iónico), los barbituratos (sitio de unión a la subunidad α), el muscimol (sitio de unión ubicado entre las subunidades α y β) el alcohol, los esteroides neuroactivos, anestésicos, etc. Los receptores GABA-A pueden bloquearse por la acción de la bicuculina y la picrotoxina (6,7,8).
- Receptores GABA-B: se trata de receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G, su estructura heterodimérica obligatoria consta de dos subunidades la subunidad B1 y la subunidad B2 y ninguna de éstas podría individualmente funcionar sola y que actúan a través de segundos mensajeros. Estos receptores están encargados de las transmisiones inhibitorias lentas, prolongadas e implicadas en estados de ánimo, dolor o la memoria. Se expresan de forma abundante en tejidos de mamíferos tanto en el SNC como en la periferia. Uno de sus principales agonistas es el baclofeno (relajante muscular esquelético) (9).
- Receptores GABA-C: este tipo de receptores no están regulados por moduladores ni bloqueadores del receptor GABA-A y pertenecen a la superfamilia

de Cys-loop de los canales iónicos activados por ligando que incluyen al receptor nicotínico de la acetilcolina. Se expresan sobre todo en la retina (10).

Cada uno de estos receptores causan la hiperpolarización de la neurona postsináptica, impidiendo la transmisión del estímulo nervioso.

4. AGONISTAS DE LOS RECEPTORES GABA A

Dentro de los receptores gabaérgicos, la activación o modulación del receptor GABA-A puede dar lugar a alteraciones en la percepción, distorsiones visuales y auditivas, incremento de la conciencia de la mente, etc., y son efectos que podemos encontrar tras el consumo de alucinógenos típicos. La estimulación de los receptores GABA-A por determinados tipos de agonistas, pueden provocar este tipo de alteraciones perceptuales e inducir un estado alucinógeno transitorio.

4.1 Muscimol

El (5-aminometil)-isoxazol-3-ol o muscimol es un alcaloide psicoactivo de fórmula molecular $C_4H_6N_2O_2$. Es un análogo estructural GABA y un potente isoxazol psicoactivo producido por la descarboxilación del ácido iboténico (11).

4.1.1 Descripción

El muscimol es uno de los componentes psicoactivos del hongo *Amanita muscaria* (**Imagen 1**) y de la *Amanita pantherina* (**Imagen 2**) y activa todos los subtipos de receptores de GABA A. Este tipo de hongos son bastante frecuentes en otoño en bosques ricos en humus, pinos y también en alta montaña.

Los ejemplares frescos son más tóxicos, debido a la alta concentración de neurotoxinas, y los hongos de primavera y verano contienen hasta 10 veces más de ácido iboténico y muscimol que los de otoño. Estos ejemplares también contienen ácido iboténico que es inestable y se descarboxila a muscazona y muscimol. Como el muscimol presenta un efecto alucinógeno que es 5 veces mayor que el del ácido iboténico, los hongos frescos presentan una mayor toxicidad que los secos (12).

4.1.2 Mecanismo de acción

El muscimol actúa como un agonista selectivo de los receptores GABA-A (aumenta la acción del GABA) generando la apertura del canal de cloro con la consiguiente hiperpolarización de la neurona postsináptica e inhibiendo el impulso nervioso.



Imagen 1. Ejemplares de *Amanita muscaria*. Pallars-Sobirà.

Fotografía de Dolors Font.



Imagen 2. Ejemplares de *Amanita Pantherina*.

Fotografía de la Sociedad catalana de micología.

El muscimol y el GABA se unen a dos sitios distintos de unión de agonistas en los receptores GABA-A y presentan una diferencia de afinidad de 3 a 20 veces (13)

4.1.3 Farmacocinética

Absorción

Tras la ingesta oral de hongos que contienen muscimol, se producirá una absorción variable en el tracto gastrointestinal que dependerá de varios factores como la cantidad de hongos consumida o la preparación de estos hongos (12).

Distribución

El muscimol se distribuye a los tejidos del cuerpo y puede atravesar la barrera hematoencefálica (lentamente), alcanzando el cerebro, donde se distribuye de forma desigual (14)

Metabolismo

El metabolismo del muscimol todavía no está bien caracterizado, pero se cree que se lleva a cabo a través de procesos de transaminación generando una gran cantidad de metabolitos (14)

Eliminación

El muscimol se elimina principalmente por la orina, una pequeña parte inalterado y el resto en forma de metabolitos.

Su vida media es relativamente corta ya que la duración de sus efectos dependerá en gran parte de la dosis empleada y la vía de administración (14)

4.1.4 Efectos

El muscimol presenta acción parasimpaticolítica. Causa un síndrome de latencia breve, entre 30 minutos y 6 horas, en concreto un síndrome delirante micoatropínico o anticolinérgico, llamado también “borrachera por setas”. Los efectos comienzan a los 30 minutos más o menos de la ingesta, aunque pueden comenzar hasta tres horas después. La duración de estos efectos puede durar hasta 12 horas y desaparecen posteriormente espontáneamente.

Los efectos causados por el consumo de muscimol se deben a la disminución de la actividad excitatoria del cerebro, se trata de efectos sedantes, psicoactivos, hipnóticos y disociativos. Estas toxinas tienen efectos atropínicos, anticolinérgicos y por ello podemos encontrar midriasis, taquicardia, enrojecimiento facial, aumento de la temperatura corporal y sequedad de las mucosas.

4.1.5 Intoxicación

Las intoxicaciones causadas por el consumo de Amanita muscaria o Amanita pantherina puede dar lugar a un cuadro gastroenterítico más o menos leve y a continuación un estado delirante en el que se alterna la euforia con la agresividad.

Las dosis necesarias para producir alucinaciones son de 10-15 mg de muscimol. Esta cantidad es menor que el contenido en peso fresco de una sola amanita muscaria.

4.1.6 Clínica

Al inicio de la intoxicación aparecen las primeras manifestaciones en forma de mareos, pérdida de equilibrio y falta de coordinación de movimientos.

La intoxicación puede cursar con trastornos digestivos con diarreas y vómitos, aceleración del pulso y trastornos de tipo nervioso (delirios, agitación, alucinaciones visuales y auditivas, ataxia).

En caso de intoxicaciones graves pueden aparecer temblores o convulsiones tónico-clónicas con pérdida de conocimiento, seguidas de coma. La gravedad

clínica es proporcional a la cantidad de hongos ingeridos. Uno de los síntomas frecuentes de la intoxicación es la amnesia retrógrada (12).

4.1.7 Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que no existen pruebas de laboratorio que nos puedan orientar en el diagnóstico. La determinación del muscimol requiere análisis específicos mediante el empleo de técnicas cromatográficas.

4.1.8 Tratamiento

Por lo general el tratamiento es de soporte (soporte hidroelectrolítico) y si el consumo ha sido reciente, menos de dos horas, se puede considerar la administración de carbón activo. No existe un antídoto específico para el muscimol. En caso de convulsiones o agitación psicomotriz se puede administrar benzodiazepinas (como el diazepam). Si aparecen efectos anticolinérgicos se puede administrar fisostigmina. Por lo general los cuadros son leves con desaparición de los síntomas de forma espontánea en menos de 24 horas (12).

5. Z-DRUGS: ZOLPIDEM, ZALEPLÓN Y ZOPICLONA

Una alternativa a las benzodiazepinas es lo que se conoce con el nombre de *Z-drugs*, que reciben este nombre debido a que todas se nombran comenzando con la letra “z” (zolpidem, zaleplón, zopiclona). En los países desarrollados existe una alta incidencia de casos de insomnio que llega a ser un importante problema para muchas personas. Este tipo de fármacos aparecieron a finales de los 80 y la única indicación autorizada hasta ahora es para el tratamiento del insomnio (15). Sin embargo, se han descrito bastantes casos de aparición de alucinaciones como efectos secundarios a su consumo cuando no se ha respetado la dosis recomendada o se han combinado con otro tipo de fármacos que interfieren en su metabolismo, como veremos a continuación.

5.1 Zolpidem

5.1.1 Descripción

El zolpidem es una imidazopiridina (**Figura 2**). Se trata de un medicamento de tipo hipnótico-sedante no benzodiazepínico (estructuralmente diferente a las benzodiazepinas) que se emplea para el tratamiento de pacientes con insomnio. Se trata de un sedante potente de corta duración y de inicio rápido (16).

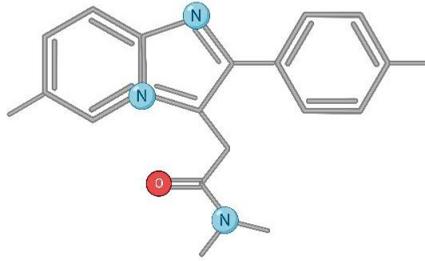


Figura 2. Estructura química del zolpidem.

Creada a través de *BioRender*.

5.1.2 Formas de consumo o administración

El zolpidem se puede encontrar en forma de liberación inmediata y prolongada, siendo los de liberación inmediata los que se utilizan frecuentemente para tratar los síntomas relacionados con el retraso en el inicio del sueño y los de liberación prolongada para la disminución de la latencia del sueño. El zolpidem solo debería emplearse para el tratamiento a corto plazo del insomnio y siempre que el paciente pudiera disponer al menos de 7 a 8 horas para dormir. Tras su administración el zolpidem actúa rápidamente en unos 15-30 minutos.

Una de las precauciones a la hora de su consumo es tener en cuenta la toma de otros medicamentos, concretamente aquellos que se emplean para tratar convulsiones, problemas de ansiedad, relajantes musculares u opioides.

5.1.3 Mecanismo de acción

El zolpidem activa las neuronas gabaérgicas activas durante el sueño para inhibir a las neuronas que permanecen activas durante la vigilia y así facilitar la inhibición en la red, para que de esta manera induzca el sueño. Actúa como un modulador alostérico positivo (**Figura 3**) de los receptores GABA-A (mejorando la actividad inhibitoria del GABA), concretamente de los receptores GABA-A de benzodiazepina-1 (del subtipo $\omega 1$), pero a diferencia de éstas que se unen de manera no discriminatoria a todos los subtipos de receptores benzodiazepínicos, sino que se une mejor a los receptores que presentan la subunidad $\alpha 1$ y prácticamente no hay respuesta para los receptores que contienen la subunidad $\alpha 5$.

Estos compuestos no pueden funcionar en los receptores GABA-A por sí solos, sino que también requieren la participación del GABA en la unión al receptor. Este tipo de fármacos prolongan la duración de las corrientes postsinápticas inhibitorias a través de los receptores GABA-A y potencian la transmisión gabaérgica en curso (16,17).

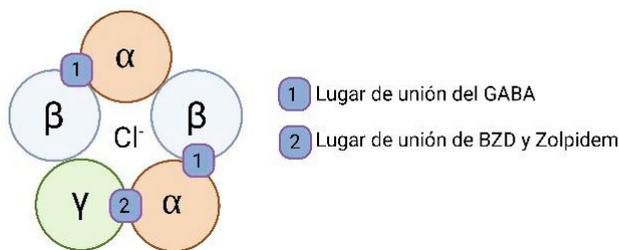


Figura 3. Sitios de unión al receptor GABA.

5.1.4 Farmacocinética

Según estudios publicados el zolpidem parece presentar diferentes perfiles farmacocinéticos entre hombres y mujeres, así como en personas de edad avanzada.

Administración

El zolpidem se administra por vía oral en forma de comprimidos (normalmente 10 mg).

Absorción

La absorción del zolpidem es rápida en el tracto gastrointestinal, tanto más rápida si se administra en ausencia de comida en el estómago (ya que puede retrasar su absorción), con una biodisponibilidad aproximadamente del 70% (16,17).

Distribución

La mayor parte del zolpidem (más del 90%) se une a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, y penetra fácilmente a los tejidos por sus características de liposolubilidad (incluido al cerebro) (16,17).

Metabolismo

Se metaboliza a nivel hepático mediante reacciones de oxidación e hidroxilación a través de enzimas del citocromo P450: CYP3A4, principalmente, pero también, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6 y CYP2C19. Menos del 1% se excreta sin cambios en la orina. La actividad metabólica del citocromo CYP3A4 parece ser mayor en mujeres que en hombres, sin embargo, las mujeres presentan concentraciones plasmáticas más elevadas que en hombres por lo que este proceso no está claro a que es debido (17,18).

Eliminación

El tiempo de vida media del zolpidem varía según la formulación, pero normalmente es entre 2 y 4 horas. El zolpidem es eliminado en forma de metabolitos

conjugados a través de la orina que no tienen ningún grado de actividad farmacodinámica y menos del 1% se excreta sin metabolizar. Una pequeña proporción de los metabolitos del zolpidem se excretan por vía biliar (17,18).

5.1.5 Efectos

Zolpidem sin ser una benzodiazepina se fija a los mismos receptores que ellas y, por tanto, muchos efectos son similares, como es la depresión moderada del estado de conciencia. A dosis inferiores a 10 mg disminuye el tiempo de latencia para conciliar el sueño, sin alteración de la arquitectura del sueño. A dosis mayores de 10 mg reduce la fase de sueño REM. Presenta efectos sedantes a dosis más bajas que las que se necesitan para ejercer efecto anticonvulsivante, miorrelajante o ansiolítico.

La dosis tóxica tiene lugar a partir de 50 mg de zolpidem, aunque no hay descritos casos mortales (18,19).

5.1.6 Efectos secundarios

Entre los efectos más frecuentes descritos en la bibliografía se encuentran la somnolencia, el dolor de cabeza, la confusión, la debilidad muscular, las náuseas, los vómitos y la diarrea. Pero los efectos secundarios que más han llamado la atención son los producidos por el desarrollo de reacciones neuropsiquiátricas adversas como son la aparición de alucinaciones visuales y auditivas (aparecen sobre todo a dosis elevadas de zolpidem), distorsiones sensoriales, amnesia anterógrada, sonambulismo e ingesta nocturna con amnesia parcial o completa del episodio (19,20). Todos estos efectos desaparecen tras la retirada de zolpidem. Hay casos descritos de interacción entre el zolpidem y la paroxetina (inhibe fuertemente el citocromo CYP2D6 pero no el CYP3A4) como responsables de los efectos alucinógenos y de la amnesia tras una intoxicación aguda. También se han reportado casos por interacciones entre el zolpidem y la fluoxetina (inhibidor potente del CYP2D6 y moderado del CYP2C9) que han provocado la aparición de alucinaciones (21,22) Tampoco se recomienda el uso concomitante de zolpidem con otros antidepresivos ya que estos se unen fuertemente a las proteínas y pueden desplazar al zolpidem de su proteína transportadora dando lugar a un incremento de los niveles de zolpidem libre en sangre (23).

5.1.7 Tratamiento

No existe un antídoto específico para el zolpidem, el tratamiento es de soporte (reposición hidroelectrolítica). El carbón activado puede emplearse si han transcurrido menos de dos horas tras la ingesta. El flumazenil es el antídoto espe-

cífico de benzodiazepinas que actúa como un antagonista competitivo, pero parece que también tiene cierta acción para revertir parcialmente la acción de otros fármacos no benzodiazepínicos como es el caso del zolpidem.

5.2 Zaleplon

5.2.1 Descripción

Zaleplon es una pirazolopirimidina (**Figura 4**), otro fármaco de tipo benzodiazepina empleado para el tratamiento del insomnio.

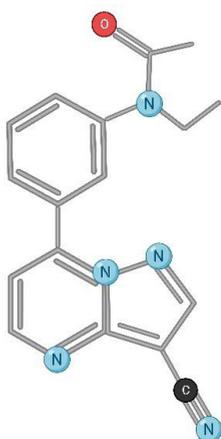


Figura 4. Estructura química del zaleplon.
Creada a través de *BioRender*.

5.2.2 Formas de consumo o administración

La administración de zaleplon se realiza por vía oral en forma de pastillas (5 mg o 10 mg) antes de irse a dormir. El consumo de zaleplon con otras benzodiazepinas puede provocar la aparición de efectos adversos (alucinaciones) tal y como se han descrito en el caso del zolpidem (24)

5.2.3 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción es muy similar al del zolpidem, ya que se une con mucha selectividad al receptor benzodiazepínico tipo 1 y actúa como un agonista del receptor GABA-A.

5.2.4 Farmacocinética

Absorción

El zaleplón muestra una rápida absorción gastrointestinal y sus concentraciones pico se pueden alcanzar al cabo de una hora aproximadamente. Presenta una absorción casi del 70% tras la administración de la dosis de forma oral.

Distribución

El zaleplón es de carácter lipofílico. Se distribuye unido a proteínas en un 60% por lo que presenta riesgo de interacción con otros fármacos debido a esta unión proteica.

Metabolismo

Presenta un metabolismo presistémico por lo que su biodisponibilidad es de un 30% aproximadamente. Presenta un metabolismo hepático mediado por la aldehído oxidasa, que genera 5-oxo-zaleplón. También el citocromo CYP3A4 lleva a cabo parte de este metabolismo dando lugar al desetilzaleplon. Los productos oxidados del zaleplón son conjugados posteriormente con glucurónido para su excreción renal.

Eliminación

El zaleplón presenta una semivida de eliminación más breve que el zolpidem, por lo general alrededor de una hora, por lo que es más adecuado para personas que se despiertan en medio de la noche y desean volver a dormirse rápidamente (insomnio de conciliación) sin experimentar somnolencia residual al despertar. El zaleplón se excreta principalmente por la orina (más del 70%) en forma metabolitos que son farmacológicamente inactivos. Menos del 1% del zaleplón se excreta inalterado por la orina. Un pequeño porcentaje se excreta a través de las heces en forma de 5-oxo-zaleplón (24)

5.2.5 Efectos

Los efectos causados por el zaleplón son similares a los descritos en el apartado de zolpidem.

5.2.6 Efectos secundarios

Los efectos secundarios causados por el consumo de zaleplón son muy similares a los de zolpidem, con el riesgo asociado también de experimentar efectos alucinógenos causados por el uso concomitante con otros antidepresivos, anticonvulsivantes o el alcohol. Estos efectos alucinógenos dependen en parte de la dosis de zaleplón consumida y desaparecen tras la retirada del mismo.

5.2.7 Tratamiento

Es el mismo que el utilizado en el caso del zolpidem.

5.3 Zopiclona

Es un fármaco con estructura de ciclopirrolona. Es muy similar a las otras dos Z-Drugs mencionadas por lo que no entraremos en más detalle. Es la Z-drug de mayor tiempo de vida media y presenta la misma selectividad por los receptores benzodiazepínicos de clase 1 (25).

6. KAVA

6.1 Descripción

La kava kava (*Piper methysticum*, de la familia *Piperaceae*) también conocida como yagona o “alimento de los dioses” es un arbusto caducifolio con hojas en forma de corazón y tallos leñosos (**Imagen 3**), empleada en muchas ceremonias consideradas sagradas en las islas del Pacífico (Hawai, Vanuatu, Tonga, Fiji, Papúa Nueva Guinea, etc.) que durante muchos años han formado parte de la vida tradicional de estas islas, en las que este arbusto se consumía a través de una bebida embriagadora de sabor dulce al principio y amarga después, para ejercer de vínculo entre la persona y los espíritus, ya que las antiguas creencias decían que todo lo que se movía tenía un alma y que estos espíritus podían manifestarse a los hombres haciéndose presentes en algunos elementos naturales como en las piedras o los árboles. No solo se empleaba en los rituales religiosos, sino que formaba y sigue formando parte de la vida social de estas poblaciones, consumiéndose en ceremonias, como remedios curativos, para tratar problemas de ansiedad o de hipertensión (26,27)

La Kava presenta en sus raíces, tallos y rizomas unos compuestos activos denominados kavactonas. Las hojas prácticamente no se emplean ya que concentran los alcaloides tóxicos.



Imagen 3. *Piper methysticum*.
Propiedad de Bruno Peral

6.2 Mecanismo de acción

Las kavalactonas interactúan con varios neurotransmisores en el cerebro, en el que se incluye el sistema GABA (receptores GABA-A). Estas kavalactonas incrementan la actividad del neurotransmisor inhibitorio GABA, por lo que se traduce en un efecto relajante y sedante del SNC.

6.3 Efectos

El efecto psicoactivo más descrito del kava es el efecto ansiolítico y hay varios estudios que afirman los beneficios del kava para tratamientos de ansiedad generalizada. También presenta efectos anticonvulsivante, antiespasmódicos y analgésicos. Tradicionalmente se empleaba también como ayuda para dormir por su elevado efecto relajante (28).

Pero otro de los efectos “buscados” es su capacidad de producir un estado similar al de la embriaguez del alcohol, pero sin que aparezcan los comportamientos agresivos. Para ello las raíces del Kava se muelen hasta obtener la pulpa y se mezclan con agua fría dando como resultado una bebida lechosa espesa que se ofrece en las ceremonias de las islas del Pacífico. Esta bebida produce un efecto transitorio de relajación, sedación y sonidos dentro del estómago, euforia y se mantiene la agudeza mental. En función de la dosis administrada se puede entrar en un estado de ensueño agradable y quietud mental con la aparición de ligeros efectos psicotrópicos (se ven objetos, pero sin fijar en su lugar, sonidos que no se pueden identificar procedencia), que los lugareños de las islas del Pacífico emplean para meditar o dejarse guiar por su conciencia hacia su destino, sin afectar demasiado al nivel de conciencia y que pueden durar más tiempo que el experimentado a dosis menores. En Vanuatu se encuentra la variedad de Kava más potente conocida como “tudei” (“two days”) porque los efectos aparecen durante dos días (29,30).

6.4 Intoxicación

Uno de los efectos secundarios más reportados es el daño hepático, aunque tampoco hay muchos datos que confirmen que el kava es tóxico para el hígado o si es la combinación con otras sustancias la responsable de este daño o simplemente por toxicidad idiosincrática. Se piensa también que el consumo tradicional de la bebida de kava no genera este daño hepático porque mantiene el glutatión del extracto (potente antioxidante que protege las células del hígado). En cambio, las técnicas modernas de extracción llevadas a cabo para la venta legal y consumo de kava en forma de preparados etanólicos y acetónicos (bebidas psicodélicas o gotas de producto herborístico para desórdenes del sistema nervioso) eliminan el glutatión del extracto, lo que puede potenciar esta hepatotoxicidad (29,31).

6.5 Farmacocinética

La farmacocinética del Kava no está completamente establecida.

Absorción

Las kavalactonas (kavaína, metisticina, desmetoxyangonina, yangonina, dihidrokavaína, y dihidrometisticina) son moléculas liposolubles que se absorben bien a nivel gastrointestinal.

Metabolismo

El metabolismo del kava es fundamentalmente hepático.

Eliminación

La eliminación de las kava pironas tiene lugar fundamentalmente a través de la orina y heces y el tiempo de eliminación dependerá entre otros factores de la dosis administrada y de la forma de administración. Sin metabolizar en la orina aparecen la kavaína y dihidrokavaína (hidroxiladas o con el anillo abierto). Por lo general las kavalactonas presentan una vida media bastante breve en torno a una hora (29).

6.6 Tratamiento de la intoxicación

No existe un antídoto específico para la intoxicación con Kava, se recomienda detectar signos de deshidratación, por lo que es útil una correcta reposición hidroelectrolítica. Si la ingesta fue hace menos de dos horas puede administrarse carbón activado para favorecer la eliminación del tóxico. Para los vómitos se pueden emplear agentes antieméticos. Para la prevención de la hepatotoxicidad se recomienda la terapia empírica con N-acetilcisteína (31, 32).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ochoa-de la Paz, LD., et al. "The role of GABA neurotransmitter in the human central nervous system, physiology, and pathophysiology." *Revista mexicana de neurociencia* 22.2 (2021): 67-76.
2. Engin E, Benham RS, Rudolph U. An Emerging Circuit Pharmacology of GABAA Receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2018 Aug;39(8):710-732. doi: 10.1016/j.tips.2018.04.003. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29903580; PMCID: PMC6056379.
3. Barker JS, Hines RM. Regulation of GABAA Receptor Subunit Expression in Substance Use Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 22;21(12):4445. doi: 10.3390/ijms21124445. PMID: 32580510; PMCID: PMC7352578.

4. Jembrek MJ, Vlainic J. GABA Receptors: Pharmacological Potential and Pitfalls. *Curr Pharm Des.* 2015;21(34):4943-59. doi: 10.2174/1381612821666150914121624. PMID: 26365137.
5. Knoflach F, Bertrand D. Pharmacological modulation of GABAA receptors. *Curr Opin Pharmacol.* 2021 Aug;59:3-10. doi: 10.1016/j.coph.2021.04.003. Epub 2021 May 18. PMID: 34020139.
6. Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABAA Receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 2018 Jul;39 (7):659-671. doi: 10.1016/j.tips.2018.03.006. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29716746.
7. Bollan K, King D, Robertson L *et al.* GABAA receptor composition is determined by distinct assembly signals within α and β subunits. *J Biol Chem.* 2003 Feb 14; 278(7):4747-55. 4.
8. Olsen, Richard W., and Werner Sieghart. "GABAA receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology." *Neuropharmacology* 56.1 (2009): 141-148.
9. Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB Receptors. *Physiol. Rev* 2004; 84: 835-867.
10. Koulen P, Brandstätter JH, Enz R, Bormann J, Wässle H. Synaptic clustering of GABA(C) receptor rho-subunits in the rat retina. *Eur J Neurosci.* 1998 Jan;10(1):115-27. doi: 10.1046/j.1460-9568.1998.00005.x. PMID: 9753119.
11. Akk G, Germann AL, Sugawara Y, Pierce SR, Evers AS, Steinbach JH. Enhancement of Muscimol Binding and Gating by Allosteric Modulators of the GABAA Receptor: Relating Occupancy to State Functions. *Mol Pharmacol.* 2020 Oct;98(4):303-313. doi: 10.1124/molpharm.120.000066. PMID: 32873746; PMCID: PMC7472144.
12. Climent Díaz B, Alonso Ecenarro F, Pérez Hernández XL *et al.* Síndromes de corta incubación. En: Ventura Pedret S, Climent Díaz B y Louzao Gudín P. *Micetismos: diagnóstico clínico y de laboratorio.* 1ª Ed. Barcelona: Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio; 2022. 35-94.
13. DeLorey TM, Brown GB. γ -Aminobutyric acidA receptor pharmacology in rat cerebral cortical synaptoneuroosomes. *J Neurochem.* 1992;58:2162-2169
14. Baraldi M, Grandison L, Guidotti A. Distribution and metabolism of muscimol in the brain and other tissues of the rat. *Neuropharmacology.* 1979 Jan;18(1):57-62. doi: 10.1016/0028-3908(79)90009-1. PMID: 418955.
15. Ryba N, Rainess R. Z-drugs and Falls: A Focused Review of the Literature. *Sr Care Pharm.* 2020 Dec 1;35(12):549-554. doi: 10.4140/TCP.n.2020.549. PMID: 33258763.
16. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin. Pharmacokinet.* 1995;29:142-153. doi: 10.2165/00003088-199529030-00002

17. de Haas SL, Schoemaker RC, van Gerven JM, Hoever P, Cohen AF, Dingemans J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of zolpidem in healthy subjects. *J. Psychopharmacol.* 2010;24(11):1619–1629. doi: 10.1177/0269881109106898.
18. Zolpidem: Ficha técnica. Prospecto información para el usuario. Zolpidem Apotex 10 mg. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/70839/70839_p.pdf (página web visitada el 27-10-2023)
19. Edinoff AN, Wu N, Ghaffar YT, Prejean R, Gremillion R, Cogburn M, Chami AA, Kaye AM, Kaye AD. Zolpidem: Efficacy and Side Effects for Insomnia. *Health Psychol Res.* 2021 Jun 18;9(1):24927.
20. Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2010;12(6):PCC.09r00849. doi: 10.4088/PCC.09r-00849bro. PMID: 21494350; PMCID: PMC3067983.
21. Kito S, Koga Y. Visual hallucinations and amnesia associated with zolpidem triggered by fluvoxamine: a possible interaction. *Int Psychogeriatr.* 2006;18(4):749–751
22. Volonnino G, La Russa R, Di Fazio N, Ottaviani M, Zamponi MV, Spadazzi F, Umani-Ronchi F. Z-Drugs and their use in Drug-Facilitated Crimes: a review of the literature. *Clin Ter.* 2023 Sep–Oct;174(5):451–468. doi: 10.7417/CT.2023.2465. PMID: 37750379.
23. Westermeyer J, Carr TM. Zolpidem-Associated Consequences: An Updated Literature Review With Case Reports. *J Nerv Ment Dis.* 2020 Jan;208(1):28–32. doi: 10.1097/NMD.0000000000001074. PMID: 31834190.
24. Dooley M, Plosker GL. Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs.* 2000 Aug;60(2):413–45. doi: 10.2165/00003495-200060020-00014. PMID: 10983740
25. Ficha técnica zopiclona Qualigen. (Visitada 27-10-2023) https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/76243/FT_76243.html
26. Enríquez González, MDLC. Hermano Mar: un paseo a través del sistema de creencias polinesio. En *Anales del Museo de América*. N°4. Subdirección General de Documentación y Publicaciones, 1996. p. 73–77.
27. Blumenthal M, Singh YN. Kava: An overview. Distribution, Mythology, Botany, Culture, Chemistry, and Pharmacology of the South Pacific's Most Revered Herb. American botanical council. *Herbalgram.org.* 2001; 39:33–56. D
28. Maia MA, Jurcevic JD, Malheiros A, Cazarin CA, Dalmagro AP, do Espírito Santo C, Mota da Silva L, Maria de Souza M. Neuropharmacology Potential of the Hydroalcoholic Extract from the Leaves of *Piper cernuum*: Anxiolytic, Hypnotic, and Antidepressant-Like Effects. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023
29. Bian T, Corral P, Wang Y, Botello J, Kingston R, Daniels T, Salloum RG, Johnston E, Huo Z, Lu J, Liu AC, Xing C. Kava as a Clinical Nutrient: Promises and

- Challenges. *Nutrients*. 2020 Oct 5;12(10):3044. doi: 10.3390/nu12103044. PMID: 33027883; PMCID: PMC7600512.
30. Kava KW. Kava first time experience: What to expect [Internet]. Kalm with Kava. 2017 [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://kalmwithkava.com/kava-first-time/>
 31. Teschke R. Kava hepatotoxicity--a clinical review. *Ann Hepatol*. 2010 Jul-Sep;9(3):251-65. PMID: 20720265.
 32. Methysticum P. Monografía de plantas tóxicas. Instituto de Salud Pública.: [Internet]. Ispch.cl. [citado el 3 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/2021/10/Kava-Kava-16092021A.pdf>





III.
DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO

CAPÍTULO 1

DIAGNÓSTICO CLÍNICO. TOXÍNDROMES

Fernando Alonso Ecenarro

Guillermo Burillo Putze

Miguel Galicia Paredes

Benjamín Climent Díaz

1. GENERALIDADES

La intoxicación se describe como una condición existente tras la administración de un tóxico, ya sea alcohol (la más frecuente) u otras sustancias psicoactivas, produciéndose alteraciones del nivel de consciencia, percepción, afectación del comportamiento u otra modificación psicofisiológica de forma secundaria (1). La intoxicación habitualmente es un fenómeno agudo y la intensidad y los efectos que se derivan de ella dependen del sujeto y del tóxico implicado, desapareciendo con el tiempo y la eliminación de la sustancia (2).

La mayoría de las intoxicaciones no requieren atención médica y su origen es la administración intencional del tóxico. Los pacientes intoxicados consultan en Urgencias cuando los efectos no son los esperados (alteración del nivel de consciencia, agitación extrema, agresividad, manifestaciones cardiológicas, respiratorias o gastrointestinales entre otros) o cuando se produce una consecuencia adversa tras su consumo (traumatismo craneoencefálico, accidente laboral o accidente de tráfico (2,3)

A lo largo del presente capítulo se propone una evaluación sistemática del intoxicado abordando la clínica y las pruebas complementarias principales, introduciendo además el concepto de *toxíndrome* como herramienta para la atención inicial al paciente intoxicado basada, principalmente, en las manifestaciones clínicas.

2. EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE INTOXICADO

La anamnesis es una parte fundamental en el abordaje diagnóstico de cualquier patología (**Figura 1**). En el caso de los pacientes intoxicados, si ellos mismos o sus acompañantes reconocen el consumo y la sustancia implicada es fácil inferir las consecuencias derivadas de la misma y realizar un diagnóstico certero. Por tanto, este debería ser el primer paso en el proceso diagnóstico, se deberían plantear preguntas como (4):

- ¿Qué sustancia se ha consumido?
- ¿Dónde y cómo ha sido encontrado el paciente?
- ¿Cuándo ha sido la última vez que se le ha visto en un estado de “normalidad”?
- ¿Se han encontrado sustancias tóxicas o medicamentos cerca de él?
- ¿Ha dejado alguna nota de suicidio?
- ¿Existe historia entre él o sus conocidos de consumo de alguna sustancia?

No obstante, en muchos casos la información obtenida es insuficiente o la veracidad de la misma dudosa y la gran cantidad de sustancias potencialmente tóxicas se encuentra en constante crecimiento, siendo necesario el abordaje estructurado de las manifestaciones clínicas del intoxicado (5).

En primer lugar, se deben identificar las constantes vitales. Gran cantidad de tóxicos alteran la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, el intercambio gaseoso y la temperatura. Por tanto, deberán ser monitorizadas estrechamente, permitiendo evaluar la gravedad de la intoxicación (6).

Además, es útil realizar una exploración neurológica exhaustiva, evaluando el nivel de consciencia, así como el discurso, el tamaño y la reactividad de las pupilas, el tono muscular o los reflejos osteotendinosos, esto permitirá identificar correctamente el grupo toxicológico implicado, pero también excluir otras causas del diagnóstico diferencial como el accidente cerebrovascular agudo.

En la exploración física, otros signos característicos como el color de la piel, la sudoración e incluso el olor, permitirán identificar tóxicos concretos, alguno de especial relevancia (4).

Por último, para el diagnóstico de la intoxicación es recomendable realizar una analítica general que incluya hemograma, bioquímica (glucemia, creatinina, ionograma, función hepática), coagulación y gasometría (equilibrio ácido base) en función de la sospecha inicial. Además, se deberá plantear en los pacientes que se hayan expuesto a gases irritantes o que presenten insuficiencia respira-

toria la realización de una radiografía de tórax. El electrocardiograma es interesante en las intoxicaciones por sustancias cardiotoxicas o en aquellos pacientes con intoxicaciones de origen desconocido, dado que debe contemplarse el riesgo de arritmias.

La analítica toxicológica básica que incluye etanolemia e inmunoanálisis de orina debe realizarse en los pacientes con intoxicaciones graves y en aquellos en los que se sospeche intoxicación y no se conozca el origen (7).

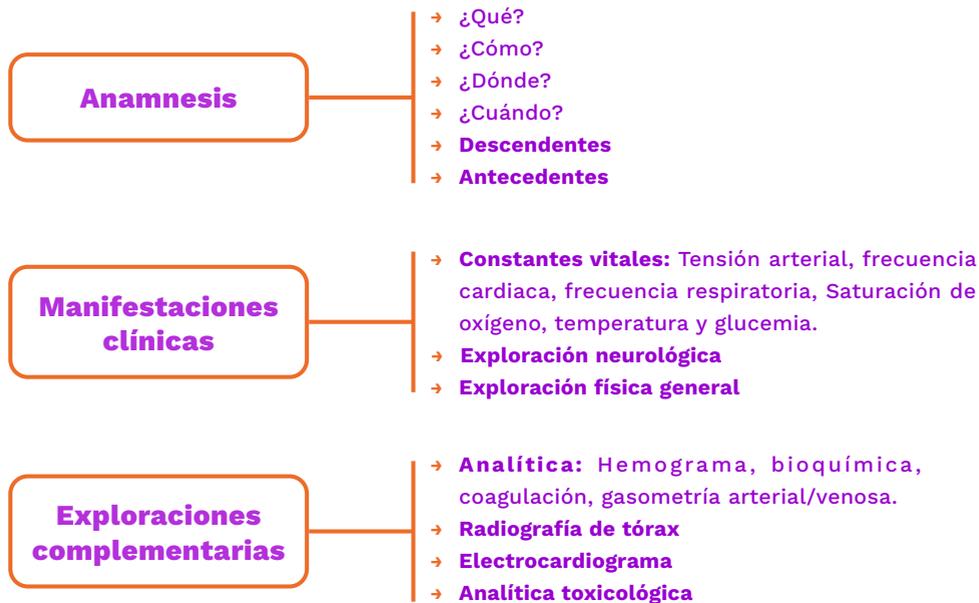


Figura 1. Evaluación inicial del paciente intoxicado

3. PRINCIPALES TOXÍNDROMES

Después de la exposición a un tóxico de origen desconocido, las manifestaciones aisladamente reconocidas difícilmente permitirán llegar a un diagnóstico de certeza, pero el reconocimiento de hallazgos característicos en conjunto, asociándolo a una correcta historia clínica permitirán reconocer grupos de tóxicos implicados, así como actitudes a realizar para su correcto tratamiento.

El término *toxíndrome* fue establecido por primera vez en 1974 por Joseph Greensher y Howard Mofenson en el contexto de las intoxicaciones infantiles, observando cómo determinados grupos de tóxicos causaban un conjunto de sig-

nos y síntomas característicos, permitiéndoles estos hallazgos inferir el grupo toxicológico implicado en la intoxicación y por tanto adoptar el tratamiento más adecuado (8,9).

El desarrollo de los toxíndromes permite reconocer y clasificar estas manifestaciones clínicas en grupos de tóxicos concretos, iniciando desde su evaluación la estabilización y tratamiento del paciente. Sin embargo, en la práctica clínica es frecuente encontrar toxíndromes desarrollados de manera parcial o de forma mixta entre varios de ellos ya que las intoxicaciones no suelen implicar una sola sustancia, algunas presentan efectos antagónicos y otras cursan con efectos aditivos, además el desarrollo constante de nuevas sustancias con nuevos efectos asociados supone en la práctica clínica diaria un verdadero reto para su diagnóstico.

A continuación, se desarrollan los ocho toxíndromes principales (**Tabla 1**), incidiendo posteriormente, dada la temática de la monografía, de forma más detallada en las manifestaciones clínicas de la intoxicación por alucinógenos (6,10).

Síndrome simpaticomimético

Se caracteriza por un aumento significativo de la actividad simpática, presentando como síntomas principales hipertensión arterial, taquicardia, hipertermia, diaforesis, midriasis alucinaciones, ansiedad, convulsiones y en casos graves arritmias.

Los tóxicos principalmente implicados son la cocaína, los derivados anfetamínicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) que aumentan la concentración de los neurotransmisores (dopamina, noradrenalina y adrenalina) en la hendidura sináptica, produciendo una descarga simpática con los síntomas descritos. Es importante incluirlo en el diagnóstico diferencial del síndrome anticolinérgico, el síndrome neuroléptico maligno y la hipertermia maligna.

Síndrome colinérgico

Se caracteriza por los síntomas derivados de la inhibición de la acetilcolinesterasa que incrementa la cantidad de acetilcolina en el espacio sináptico, produciendo síntomas muscarínicos a nivel respiratorio (rinitis, broncorrea, disnea, broncoconstricción tos y cianosis), digestivo (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea e incontinencia) y cardiovascular (bradicardia, arritmias e hipotensión). Además, da lugar a síntomas nicotínicos (hipertensión, taquicardia, hiperglucemia, mioclonías y debilidad de musculatura respiratoria) y afectación del sistema nervioso central (somnolencia, ansiedad, coma y convulsiones). Los tóxicos más comúnmente implicados son los organofosforados o los carbamatos.

El antídoto del mismo, es la atropina que bloquea los receptores muscarínicos de la acetilcolina (11).

Síndrome anticolinérgico

Se caracteriza por el bloqueo de los receptores muscarínicos impidiendo la actuación de la acetilcolina en ellos y produciendo los síntomas derivados: midriasis, taquicardia, flushing, febrícula, sequedad de piel y mucosas, retención urinaria, disminución del peristaltismo y *delirium*. Los tóxicos implicados en él son la atropina, los antihistamínicos, los neurolépticos típicos, la carbamazepina y algunos antidepresivos tricíclicos. Existe una prueba diagnóstico-terapéutica mediante el uso de fisostigmina, no estando ésta exenta de riesgos dado que puede producir un síndrome colinérgico de forma secundaria a su acción (6,12).

Síndrome hipnosedante

Se caracteriza por una disminución del nivel de consciencia de intensidad variable, habitualmente no tan intensa como el síndrome opioide, presentando además miosis, hipotermia, insuficiencia respiratoria, hipotensión y bradicardia.

La causa más frecuente del mismo, es la intoxicación por alcohol etílico y benzodiacepinas, aunque también se puede reconocer tras la ingesta de gamma hidroxibutirato (GHB), antiepilépticos y antipsicóticos que aumentan la afinidad del ácido gamma aminobutírico (GABA) por el receptor.

El flumazenilo es el antídoto para la intoxicación por benzodiacepinas.

Síndrome opiáceo

Se caracteriza por una triada clásica que incluye la miosis puntiforme, la depresión respiratoria y la disminución del nivel de consciencia. Además, puede dar lugar a bradicardia, hipotermia, disminución del peristaltismo y en algunos casos arritmias cardíacas (metadona). Entre los tóxicos implicados en estas intoxicaciones se reconocen los opioides tanto agonistas puros (morfina, fentanilo, heroína, metadona, loperamida, codeína y tramadol) y los agonistas/antagonistas (buprenorfina).

La naloxona es el antídoto para la intoxicación por opioides ya que produce antagonismo en los receptores.

Síndrome serotoninérgico

Se caracteriza por alteración del nivel de consciencia (ansiedad, agitación o coma), disfunción autonómica (diaforesis, hipertermia, flushing, taquicardia), así como signos secundarios a una elevada excitación neuromuscular (hiperreflexia, clonus, mioclonías, rigidez). Su origen está relacionado con un aumento de la serotonina en el sistema nervioso central, habitualmente mediado por fármacos que disminuyen su recaptación (ISRS), que inhiben su metabolismo (IMAO), que aumentan su liberación o agonistas de sus receptores (triptófano), así como la combinación de los mismos o la combinación de estos y otros como el linezolid o los opiáceos e incluso las drogas de abuso como el éxtasis (13).

El tratamiento debe incluir la eliminación del agente causante, así como la estabilización del paciente, utilizando en casos seleccionados antagonistas serotoninérgicos como la clorpromazina.

Síndrome alucinógeno

Se caracteriza por la presencia de alucinaciones, existiendo múltiples sustancias tóxicas que lo producen (revisar capítulos previos de la Monografía). Habitualmente las alucinaciones de causa tóxica suelen ser de tipo visual, asociando desorientación. Las alucinaciones auditivas son más frecuentes en trastornos psiquiátricos y las visuales, gustativas o táctiles en los trastornos orgánicos.

Tabla 1. Resumen de los principales toxíndromes

	TA	FC	T ³	FR	SPO2	MENTAL	PUPILAS	PIEL	ROT	RAO	PERSITALTISMO
Alucinógeno	N/↑	N/↑	N/↑	N/↑	N	DELIRIUM PÁNICO	N	N	↑	NO	NORMAL
Anticolinérgico	↑	↑	↑↑	↑	N	CONFUSO, DELIRIUM	⊙	SECA, ROJA Y CALIENTE	N	SÍ	ABOLIDO
Colinérgico	N/↓	↓↓	↓	↑	↓↓	DEPRIMIDO	⊙	SUDOROSO	N	NO	↑
Simpaticomimético	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	N	DELIRIUM, AGITACIÓN	⊙	SUDOROSO CALIENTE	N/TEMBLOR	SÍ	↑
Serotoninérgico	↑	↑	↑	↑	N	DELIRIUM, AGITACIÓN	⊙	SUDOROSO CALIENTE	↑ CLONUS	NO	↑
Sedante	N/↓	N/↓	N	N/↓	N/↓	COMA / AGITACIÓN	N	N	↓	NO	N/↓
Opioide	↓	↓	N/↓	↓↓	↓↓	COMA	⊙	FRÍA	↓	=	↓

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA INTOXICACIÓN POR ALUCINÓGENOS

Los alucinógenos representan un grupo muy amplio de sustancias naturales y sintéticas, siendo muy diversas las manifestaciones clínicas producidas, según la intencionalidad de su consumo, la dosis, el tiempo de consumo, la vía de administración y la sustancia implicada. Estos tóxicos se asocian hoy en día a la celebración de ceremonias chamánicas, místico-religiosas o auto experiencias realizándose un consumo en solitario o incluyendo las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) como parte de un uso social y polivalente en eventos sociales y fiestas tipo rave (14).

Dentro de la intoxicación aguda se producen además de las alucinaciones habitualmente visuales, pero también táctiles y auditivas, otros síntomas como ansiedad, depresión, despersonalización, desrealización, ideación paranoide y alteración del juicio que ocurren poco después de la ingesta y se mantienen mientras el intoxicado se encuentra en estado de alerta, pasando posteriormente a la somnolencia e incluso el coma. Además, desde un punto de vista autonómico se incluyen la midriasis, taquicardia, diaforesis y temblores (15,16).

Respecto al consumo a largo plazo, se reconoce el desarrollo de trastornos psiquiátricos predominantemente trastornos del ánimo o psicosis (15).

Además, se reconoce una patología denominada trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD) caracterizada por la reexperimentación de los síntomas perceptivos en pacientes que ya han cesado el consumo de la sustancia. Esta patología consiste en la recurrencia parcial o total de los síntomas vividos durante la intoxicación por alucinógenos en una ocasión previa. Dentro de este trastorno se reconocen dos formas, la I de curso benigno y reversible en un corto periodo de tiempo y la II de curso lentamente reversible y más grave. El LSD es el alucinógeno sintético clásico más frecuentemente implicado, asociándose también a otras sustancias como la psilocibina, la ayahuasca, el cactus San Pedro, el peyote, la ketamina, el MDMA y los cannabinoideos sintéticos (14,17).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 22 de mayo de 2013;
2. Sarkar S, Bhatia G, Dhawan A. Clinical Practice Guidelines for Assessment and Management of Patients with Substance Intoxication Presenting to the Emergency Department. Indian J Psychiatry [Internet]. 2023 [citado 25 de octubre de 2023];65(2):196.

3. Bouso JC, Ona G, Kohek M, dos Santos RG, Hallak JEC, Alcázar-Córcoles MÁ, et al. Hallucinations and Hallucinogens: Psychopathology or Wisdom? *Cult Med Psychiatry* [Internet]. 1 de junio de 2023 [citado 27 de octubre de 2023];47(2):576-604.
4. Pizon AF, Yanta JH, Swartzentruber GS. The Diagnostic Process in Medical Toxicology. *Critical Care Toxicology* [Internet]. 2016 [citado 25 de octubre de 2023];1-13.
5. Erickson TB, Thompson TM, Lu JJ. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2007 [citado 25 de octubre de 2023];25(2):249-81.
6. Holstege CP, Borek HA. Toxidromes. *Crit Care Clin* [Internet]. octubre de 2012 [citado 24 de julio de 2023];28(4):479-98.
7. Nogué Xarau S. Toxicología clínica. 1.ª ed. Nogué Xarau S, editor. Barcelona: Elsevier; 2019.
8. Mofenson HC, Greensher J. The Unknown Poison. *Pediatrics* [Internet]. 1 de septiembre de 1974 [citado 25 de octubre de 2023];54(3):336-42.
9. Ciottone GR, Longo D, Taichman D. Toxidrome Recognition and Response. *N Engl J Med* [Internet]. 27 de abril de 2023 [citado 24 de julio de 2023];388(17):e58.
10. Rasimas JJ, Sinclair CM. Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 27 de octubre de 2023];33(3):521-41.
11. Sepahi S, Gerayli S, Delirrad M, Taghavizadeh Yazdi ME, Zare-Zardini H, Bushehri B, et al. Biochemical responses as early and reliable biomarkers of organophosphate and carbamate pesticides intoxication: A systematic literature review. *J Biochem Mol Toxicol* [Internet]. 1 de marzo de 2023 [citado 25 de octubre de 2023];37(3).
12. Scott J, Pache D, Keane G, Buckle H, O'Brien N. Prolonged anticholinergic delirium following antihistamine overdose. *Australas Psychiatry* [Internet]. junio de 2007 [citado 25 de octubre de 2023];15(3):242-4.
13. Wang RZ, Vashistha V, Kaur S, Houchens NW. Serotonin syndrome: Preventing, recognizing, and treating it. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2016 [citado 27 de octubre de 2023];83(11):810-7.
14. Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, Montemitro C, Spano MC, Lorusso M, et al. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 27 de octubre de 2023];8(3).
15. Hardaway R, Schweitzer J, Suzuki J. Hallucinogen Use Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 25 de octubre de 2023];25(3):489-96.
16. Leikin JB, Krantz AJ, Zell-Kanter M, Barkin RL, Hryhorczuk DO. Clinical Features and Management of Intoxication Due to Hallucinogenic Drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*. 1989;4(5):324-50.
17. Ford H, Fraser CL, Solly E, Clough M, Fielding J, White O, et al. Hallucinogenic Persisting Perception Disorder: A Case Series and Review of the Literature. *Front Neurol* [Internet]. 6 de mayo de 2022 [citado 27 de octubre de 2023];13.

CAPÍTULO 2

ESTUDIO DE LAS SUSTANCIAS ALUCINÓGENAS EN EL LABORATORIO FORENSE

Óscar Quintela Jorge
Daniel Gutiérrez Delicado
José Carlos Rodríguez Matas

Aclaración previa: Las opiniones expresadas por los autores en el presente capítulo no han sido sometidas a revisión editorial por el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, por lo que son de exclusiva responsabilidad de los autores y pueden no coincidir con las del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses.

1. ESTUDIO ANALÍTICO DE LOS PRINCIPALES COMPUESTOS ALUCINÓGENOS EN EL ÁMBITO FORENSE

1.1 Análisis de sustancias alucinógenas en el laboratorio de química forense

Un laboratorio de química forense es aquel donde se llevan a cabo investigaciones científicas y análisis químicos con el propósito de ayudar a la administración de justicia u órganos afines en la resolución de aquellos asuntos que le compete.

En los mencionados laboratorios de química se reciben una gran variedad de sustancias, que se encuentran vinculadas básicamente con dos situaciones:

- Sustancias aprehendidas por parte de los Cuerpos y Fuerzas de Seguridad del Estado, que pueden estar relacionadas con delitos contra la salud pública

- Sustancias recogidas por parte del médico forense, en el contexto de una investigación judicial, encontradas en el lugar de los hechos, y que por tanto pueden estar relacionados con un fallecimiento o intoxicación.

En ambos casos el análisis se va a acometer de un modo muy similar, si bien en el primer caso el objetivo tiene que ver más con determinar de qué sustancia en concreto se trata y si ésta se encuentra sujeta a fiscalización o bien no lo ésta (o incluso si se trata de una sustancia similar a otras que lo están). Todo ello por las consecuencias penales que pueda conllevar en cada caso.

En el caso de las sustancias o la parafernalia de ellas que se encuentran junto a un fallecido, puede ayudar a orientar el subsecuente análisis toxicológico de las muestras biológicas obtenidas del propio cadáver, a fin de tratar de esclarecer la causa de la muerte, y/o las posibles implicaciones penales como pudiera ser en el caso de los homicidios.

Es importante reseñar que el tipo de sustancias recibidas en los laboratorios forenses puede variar considerablemente en función de la zona geográfica. De este modo, por poner un ejemplo concreto, en los Estados Unidos de América es frecuente el consumo de opioides sintéticos (por ejemplo, fentanilo, nitazeno y derivados de éstos), causantes de provocar un número de fallecimientos considerable todos los años. Sin embargo, en España, hoy en día, no es frecuente recibir este tipo de sustancias en los laboratorios forenses, deduciéndose que su consumo no está tan extendido en nuestro ámbito geográfico. Algo similar sucede por ejemplo con los cannabinoides sintéticos, bastante frecuentes en algunos países, especialmente del norte y centro de Europa, pero poco habituales hasta la fecha en España.

Se puede concluir, en relación con lo anterior, que las “drogas clásicas” son habitualmente conocidas por el personal de todos los laboratorios forenses, ya sea en mayor o menor medida según el caso; mientras, el perfil habitual de las denominadas Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS), que se engloban en diferentes grupos químicos muy heterogéneos, es diferente según la zona geográfica. En el primer caso nos estamos refiriendo a drogas tales como: la cocaína, la heroína, los compuestos anfetamínicos típicos (anfetamina, MDMA, metanfetamina), el cannabis, etc. En el caso de las NPS, como se ha indicado, se trata de grupos muy diferentes de sustancias en cuanto a su estructura química se refiere, y en consecuencia en cuanto a sus efectos esperados sobre el organismo. Por citar algunas de estas sustancias, encontramos los ya citados opioides sintéticos y cannabinoides sintéticos, los nuevos derivados anfetamínicos (excluyendo los anteriormente citados), las catinonas, las indolalquilaminas (conocidas también como triptaminas), o las nuevas benzodiazepinas, entre otras.



Figura 1. Ejemplares de setas deshidratadas del género *Psilocybe*

En el caso concreto de los alucinógenos, en lo que se refiere al perfil de éstos que se recibe en los laboratorios forenses, se podrían englobar de una forma básica en dos grupos:

- **Alucinógenos naturales:** se encuentran formando parte de la composición de algunas plantas u hongos. Los ejemplos más conocidos de este tipo de sustancias serían la Dimetiltriptamina (DMT) que forma parte de la composición de la ayahuasca, la mescalina (en el cactus Peyote y en el cactus de San Pedro), o la psilocina y psilocibina (presentes en los hongos del género *Psilocybe*) (**Figura 1**).
- **Alucinógenos sintéticos o semisintéticos:** dentro de éste nos encontramos ante una gran variedad de sustancias, algunas de ellas sintetizadas hace décadas, como es el caso del LSD, y que sigue siendo relativamente habitual en la actualidad, mientras que otras estructuras son de síntesis muy reciente (**Figura 2**). Algunas de estas sustancias alucinógenas de síntesis son:
 - ◇ Derivados de indolalquilaminas: de estructura similar al ya mencionado DMT, tales como el MeO-MIPT, el MeO-DIPT, alfa-AMT o el acetoxi-MET, entre muchos otros.
 - ◇ Derivados anfetamínicos de la familia “2-C”: 2C-B (“nexus”), 2C-I, 2C-E, etc., así como otros derivados más recientes de estos últimos, una “segunda generación” de los anteriores, tal es el caso de los denominados “NBOMes” (25I-NBOMe, 25B-NBOMe...). En este grupo también se incluirían otros derivados metoxianfetamínicos como el DOC (dime-toxicloroanfetamina) o el DOB (dimetoxibromoanfetamina).

- ◇ Derivados de arilciclohexilaminas: PCP o fenciclidina (polvo de Ángel), ketamina y otros derivados de síntesis más reciente tales como MeO-PCP, metoxamina, descloroketamina, etc.
- ◇ Derivados de catinona: en general este grupo de sustancias, muy habitual en la actualidad en España, son consideradas sustancias de carácter estimulante, si bien algunas de ellas presentan variaciones en su estructura que les confiere efecto psicodélico, como por ejemplo sería el caso de la etilona, la metilona o la butilona (todas ellas presentan un grupo metilendioxi en su estructura, al igual que el MDMA).



Figura 2. Ejemplo de diferentes presentaciones de sustancias alucinógenas sintéticas, en este caso en forma de líquido. Se trata de distintas mezclas de sustancias alucinógenas tales como el 1CP-LSD, MeO-DIPT, etilona y 2C-E. En algunos casos, se encuentran en combinación con otras sustancias de carácter estimulante, como es el caso de algunos derivados anfetamínicos (fluoroanfetamina) o derivados de benzofurano (MAPB). La frecuente falta de material de referencia de alguna de estas sustancias, unido a su baja concentración en algunos casos, obliga a emplear para su correcta detección e identificación, siempre y cuando sea posible, otras técnicas analíticas dotadas de una mayor sensibilidad y especificidad, como la LC-HRMS/MS (cromatografía de líquidos de alta resolución de masa).

Respecto al análisis de todas estas sustancias alucinógenas, es importante indicar que uno de los principales problemas con los que se encuentran actualmente los laboratorios, está relacionado con la falta de materiales de referencia de todas y cada una de las sustancias potencialmente existentes. Esto es debido a varios factores tales como el costo de estos materiales, la dificultad que engloba en ocasiones su adquisición por motivos legales y burocráticos o incluso directamente la no existencia de proveedores de estas moléculas por motivos obvios.

El abordaje analítico de este tipo de sustancias alucinógenas es algo más complejo que para el caso de las sustancias más conocidas y con las que se encuentra, por tanto, familiarizado de antemano el químico forense. Sin embargo, a priori, no va a resultar sustancialmente diferente al análisis de otro tipo de drogas, habiéndose de tener en cuenta básicamente los siguientes aspectos:

- Presentación de la muestra: esto va a determinar la forma en que se debe extraer el analito. Puede presentarse en forma pulverulenta (la mayoría de las veces), de comprimidos (por ejemplo, típicamente en el caso del 2C-B o el MDMA), como líquido (ayahuasca y en menor medida algunos alucinógenos de síntesis) o en forma de sellos o “blotters” (LSD, derivados NBOMes, derivados anfetamínicos como el DOC...) (**Figura 3**).

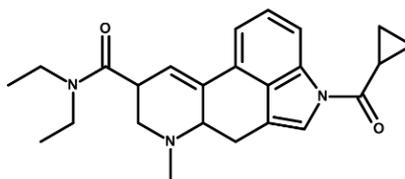
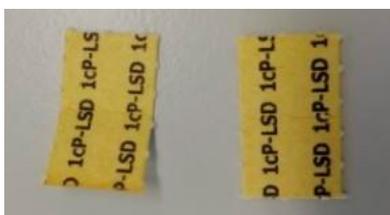


Figura 3. Muestra de sellos conteniendo 1CP-LSD y estructura química del mismo. Se trata de una sustancia alucinógena derivada del LSD, y que al igual que este último, suele recibirse en forma de sellos. Esto se debe a su presumible elevada potencia de acción, ya que determinados estudios lo asemejan en este sentido a otros derivados de LSD, si bien no existen tantos estudios como los existentes para el propio LSD. Una dosis considerada “común” en el caso del LSD se encuentra en el rango de 50 a 150 microgramos. Por este motivo, para su detección, debe extraerse correctamente el analito de los sellos y emplear técnicas analíticas que gocen de suficiente sensibilidad (1).

- Concentración del analito en la muestra recibida: en los laboratorios de química forense, para la correcta detección de la mayoría de los analitos de interés, a priori no se requiere de una instrumentación analítica dotada de una especial sensibilidad, o al menos no en la misma medida en que se requiere al acometer el análisis de una muestra de tipo biológico. Sin embargo, cabe indicar que determinados alucinógenos, como ya se ha mencionado anteriormente, gozan de un enorme potencial de acción y por ello la dosis requerida es muy reducida, razón por la cual se encuentran en la muestra a muy baja concentración. Esto es especialmente habitual en el caso de alucinógenos que se presentan impregnados en sellos (papel secante), tales como el propio LSD y derivados del mismo como el 1CP-LSD, o los igualmente citados derivados anfetamínicos pertenecien-

tes a la familia de los NBOMes, que puntualmente se pueden presentar incluso en forma de gominolas.

Otro ejemplo de esto mismo podría ser el caso de los opioides sintéticos, que requieren de dosis muy bajas igualmente, puesto que son potentes drogas (con una acción analgésica en muchos casos considerablemente mayor que la morfina), si bien este grupo de sustancias no son considerados alucinógenos, por lo que no nos concierne directamente en este capítulo.

Por todo lo anterior, puede requerirse realizar tratamientos extractivos previos más efectivos, que permitan mayores porcentajes de recuperación tales como la extracción en fase sólida (SPE) o la dispersión de la matriz en fase sólida (MSPD) y al mismo tiempo el uso de técnicas analíticas dotadas de un mayor límite de detección (por ejemplo, LC-MS/MS). También hay que tener en consideración que, en base a las técnicas analíticas empleadas, la respuesta puede ser muy diferente de unas a otras debido a distintos factores entre los que se encuentran la estructura química del alucinógeno y el tipo de detector que se esté empleando.

- Estructura química del analito: Así, los grupos funcionales del mismo, van a determinar, tal como ya se ha mencionado, su capacidad de respuesta según el tipo de detector empleado (por ejemplo, la existencia de grupos cromóforos si se emplea un detector basado en la absorción de luz ultravioleta).

Además, la polaridad del analito será un factor primordial a la hora de escoger el solvente.

El carácter ácido/básico de la sustancia influirá a la hora de establecer el pH de extracción y por ende la elección de la fase móvil.

La termolabilidad, restringirá el empleo de técnicas analíticas a aquellas que no empleen altos valores de temperatura con el fin de evitar la degradación del analito (como ocurre en algunos casos cuando se emplea la cromatografía de gases).

Por último, la volatilidad y el peso molecular del analito determinará tanto la técnica elegida, como las propias condiciones específicas del método a emplear.

Teniendo en cuenta todas las anteriores consideraciones, la sistemática analítica propuesta para este tipo de sustancias sería:

1. Pretratamiento: generalmente disolución/extracción de la muestra, o cualquier otro que se estime oportuno.

En el pretratamiento suele ser suficiente con disolver la muestra (polvo, comprimidos...) en un disolvente adecuado, previamente a su análisis. Los disolventes empleados pueden ser, etanol, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, hexano, éter. La elección del disolvente más adecuado atenderá a criterios de costo, toxicidad del mismo, disponibilidad y evidentemente de su capacidad para disolver adecuadamente los analitos que deban determinarse. De esta forma, por ejemplo, el metanol, por su carácter disolvente de polaridad intermedia, permite disolver la gran mayoría de los analitos que nos concierne en este caso, si bien si se diera el caso de algún derivado más apolar, se puede recurrir a otros solventes, como por ejemplo al hexano, para su correcta disolución.

En el caso que el analito se encuentre en baja concentración, suele ser necesario su separación de la matriz en la que se encuentra (que usualmente contiene diluyentes, adulterantes, coadyuvantes de la fabricación en el caso de comprimidos (**Figura 4**), etc. y que pueden afectar al análisis), mediante diferentes procedimientos como extracciones líquido/líquido, SPE, etc.



Figura 4. Comprimido de 2C-B con el logotipo de "Rolex". La dosis habitual se encuentra en el entorno de los 10-15 mg de 2 C-B por cada comprimido. El 2C-B comenzó a ganar popularidad en los años 80 del pasado siglo XX, como sustancia empleada como una alternativa legal al éxtasis (MDMA).

Lógicamente, habrá que adecuar la cantidad de muestra empleada a este hecho, considerando al mismo tiempo la disponibilidad de la misma, ya que en ocasiones se reciben cantidades muy reducidas de muestra. En este caso último, hay que considerar el uso de técnicas no destructivas, como la espectrofotometría de infrarrojos con ATR (Reflectancia Total Atenuada), que si bien no requiere ninguna preparación de la muestra y puede recuperarse después del análisis por si hubiera que acometer otros análisis diferentes, tiene limitaciones en cuanto a sensibilidad y sobre todo, en el caso de mezclas, es poco útil si la sustancia a detectar no se encuentra pura o al menos en un porcentaje elevado en la muestra.

En ocasiones puntuales, una opción interesante puede consistir en derivatizar (es decir, transformar un compuesto químico en un producto que posee una estructura química similar, llamado derivatizado o derivativo) la muestra previamente al análisis, esto es, acometer una reacción química en condiciones controladas entre el analito y un agente derivatizante adecuado, que se escogerá atendiendo a la estructura química del analito. Esto puede ser útil, por ejemplo, en el análisis mediante cromatografía de gases en el caso de analitos termolábiles o poco volátiles. La derivatización también puede permitir en algunos casos diferenciar entre analitos de estructura química muy similar, que, si no son derivatizados previamente al análisis, resultan imposibles de distinguir.

2. Análisis del extracto mediante técnicas analíticas que permitan su identificación inequívoca y si se requiriera, su posterior cuantificación (determinación del porcentaje de pureza del analito en la muestra).

En cuanto a las técnicas empleadas para el análisis de alucinógenos, cabe señalar que éstas son variadas, y que, si bien algunas de ellas son más habituales y se encuentran más extendidas, no existe una normativa en el ámbito forense que obligue al uso de ciertas técnicas concretas por parte de los laboratorios forenses.

Esto no quiere decir que no haya técnicas más fiables que otras a la hora de elucidar correctamente el analito, máxime tratándose en ocasiones de NPS, y que por lo tanto en no pocas ocasiones no se dispone de material de referencia con el que poder comparar la muestra.

Es óbice tener en cuenta tanto el equipamiento disponible, como la cualificación del personal, sobre todo atendiendo a técnicas complejas como podría ser el análisis mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

En muchos países, se siguen acometiendo los análisis mediante técnicas colorimétricas, sobre todo en laboratorios de países poco desarrollados o en vías de desarrollo, y que como ya está ampliamente documentado, si bien se trata de pruebas que resultan económicas, pues no requieren aparataje costoso, y al mismo tiempo, son rápidas para realizar un primer screening presuntivo en determinados casos, tales como puntos fronterizos o aeropuertos, requieren, necesariamente, de una posterior confirmación mediante otras técnicas.

Este tipo de ensayos son poco fiables. Existe la posibilidad de resultados tanto falsos positivos, como falsos negativos. Los primeros son producidos, básicamente, por reacciones cruzadas, reaccionando con el reactivo específico no solamente la sustancia buscada, sino también otras moléculas análo-

gas estructuralmente a la misma. Los resultados falsos negativos se producen por la falta de reacción de la droga con el reactivo. Además de lo anterior, no existen test colorimétricos específicos para la inmensidad de analitos existentes a día de hoy, y sobre todo, teniendo en cuenta las diferencias sutiles existentes en cuanto a su estructura química entre diferentes NPS pertenecientes a un mismo grupo, por lo que fácilmente pueden reaccionar de forma cruzada, con el problema legal añadido que esto supone, ya que no todas las moléculas similares se recogen en las listas de Fiscalización Internacional de Estupeficientes o de Psicotrópicos.

Por ello, la confirmación de un resultado basado en técnicas de tipo colorimétrica es altamente arriesgado, pudiendo suponer una grave indefensión, desde un punto de vista estrictamente legal, para la persona a la que se le ha aprehendido la sustancia en cuestión.

Debemos tener en cuenta que, si bien no existen unos protocolos oficiales normalizados que son obligados a seguir de forma detallada todos los laboratorios forenses, habida cuenta de las diferentes legislaciones existentes en cada país, sí que existen guías de recomendaciones referidas al análisis de drogas.

Cabe destacar en este sentido, diferentes guías de recomendaciones elaboradas por organismos de reconocido prestigio internacional, tales como las Guías de métodos recomendados de la UNODC - Oficina de las Naciones Unidas para la Droga y el Delito (2), las guías o manuales de buenas prácticas de ENFSI-Red Europea de Institutos de Ciencias Forenses (3) o las guías de recomendaciones de análisis de drogas de SWGDRUG - Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs (4).

En cuanto a las guías de la UNODC, en lo referido a alucinógenos, existe una guía específica de análisis de LSD, otra referida al peyote y a hongos psilocibios y otra de derivados anfetamínicos, entre otras, que pueden servir de referencia.

El siguiente cuadro (**Tabla 1**) se incluye en el ya citado Manual de buenas prácticas de ENFSI y muestra las técnicas recomendadas para la confirmación analítica de una droga (ya sea alucinógena o de otro tipo).

En dicho manual básicamente establece a través de este cuadro unos “estándares mínimos” para la identificación de una sustancia.

De esta forma, indica que, si se emplea una técnica catalogada como de tipo “A”, para la correcta identificación de la sustancia debe analizarse adicionalmente por otra técnica de tipo A, B o C.

Tabla 1. Conjunto de técnicas analíticas recomendadas por ENFSI, categorizadas según su grado de relevancia a la hora de identificar una droga.

CATEGORY A (Selectivity through structural information)	CATEGORY B (Selectivity through chemical and physical characteristics)	CATEGORY C (Selectivity through general or class information)
Mass Spectrometry	Gas Chromatography	Colour Tests
Infrared Spectroscopy	Liquid Chromatography	Fluorescence Spectroscopy
Nuclear Magnetic Resonance	Capillary Electrophoresis	Pharmaceutical Identifiers
Raman Spectroscopy	Thin Layer Chromatography	Melting Point
X-ray Diffractometry	Ion Mobility Spectrometry	Immunoassay
	Ultraviolet Spectroscopy	
	Supercritical Fluid Chromatography	
	Microcrystalline tests	
	Macroscopic Examination	
	Microscopic Examination (cannabis only)	

Por otro lado, cuando no es posible emplear una técnica de categoría A, el manual indica que debe emplearse 2 técnicas independientes de la categoría B y una tercera técnica que sea de la categoría B o C.

A pesar de lo anterior, el propio manual puntualiza que en el caso de NPS o isómeros posicionales de sustancias controladas, cada laboratorio debe establecer sus propios criterios, puesto que el uso de las técnicas combinadas en la forma arriba indicada puede no ser suficiente para su correcta identificación en estos casos más complejos.

Actualmente, es cada vez más frecuente el empleo de técnicas analíticas basadas en la Alta Resolución de Masa (HRMS), como los analizadores de Tiempo de Vuelo (TOF) u Orbitrap, que permiten en algunos casos complejos elucidar ciertas estructuras químicas con un mayor grado de confianza. Propor-

cionan no sólo el espectro de masas característico de la sustancia, sino sobre todo una masa exacta (y el perfil isotópico de la molécula), lo que contribuye a reducir sustancialmente el número de candidatos posibles y acota por tanto las posibilidades de que el analito problema se corresponda con una molécula concreta. Debemos reseñar que en el cuadro anterior no se contemplan dichas técnicas, de una forma explícita al menos.

Cabe señalar igualmente la utilidad que puede tener en ciertos casos la espectroscopía de infrarrojos (especialmente si se encuentra acoplada a un cromatógrafo de gases), más concretamente en la diferenciación de isómeros posicionales, que han surgido en los últimos años con fuerza, eludiendo de esta forma la ley, ya que sólo algunos de ellos se encuentran controlados. El acoplamiento GC-IR permitiría separar las diferentes sustancias de una mezcla, para posteriormente diferenciar los isómeros mediante comparación de su espectro de infrarrojos, ya que en mucha ocasión no es posible diferenciarlos de otro modo (**Figura 5**). Este aspecto se trata más en detalle en otro apartado del capítulo.

De la misma forma que ocurre con la espectroscopía de infrarrojos, en algunas ocasiones, otras técnicas como la cromatografía de líquidos con detector de matriz de diodos (HPLC-DAD), pueden ser útil a la hora de identificar ciertas moléculas, o al menos, para situarlas dentro de una familia concreta de sustancias, observando semejanzas en el espectro ultravioleta. En general, se recurre a esta técnica cuando por diferentes motivos no hayan podido confirmarse los analitos de interés mediante cromatografía de gases-espectrometría de masas

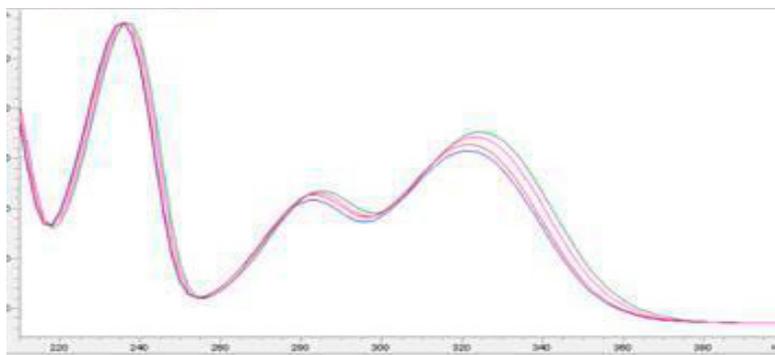


Figura 5. Espectros ultravioletas superpuestos de varias catinonas con efectos psicodélicos (metilona, butilona, MDPV...). Su estructura similar determina que presenten un espectro de características casi idénticas, lo que requiere su diferenciación basada en otros criterios como el tiempo de retención o el espectro de masas. Sin embargo, al mismo tiempo, al poseer un espectro UV similar, este dato puede ser útil para relacionar un compuesto desconocido con una estructura determinada de un compuesto similar previamente conocido.

(GC-MS), que hoy por hoy, sigue considerándose la técnica más fiable y versátil a la hora de identificar inequívocamente muchas moléculas de pequeño tamaño, incluidas las drogas alucinógenas.

3. Análisis de alucinógenos naturales: Podemos definir los alucinógenos naturales como sustancias psicoactivas capaces de alterar la percepción, pensamiento y estado de ánimo de una persona. Se encuentran, generalmente, en plantas, hongos y otros organismos naturales. Los podemos clasificar en dos grandes grupos:

- Plantas alucinógenas: el peyote (mescalina), la ayahuasca (DMT), la *Salvia divinorum* (salvinorina A), entre otros.
- Hongos alucinógenos: se incluyen básicamente algunas especies de hongos psicobios, como *Psilocybe cubensis* y *Psilocybe semilanceata* (si bien existen muchas más especies pertenecientes al mencionado género, así como algunas especies de otros géneros, que contienen igualmente psilocina y psilocibina).

La legalidad de los alucinógenos naturales varía según el país y la sustancia en concreto. Así, existen países que prohíben todas las sustancias psicodélicas, sin embargo, en otros está permitido el uso ritual o terapéutico de determinadas plantas y hongos.

Los alucinógenos naturales más habituales en los laboratorios forenses son probablemente la ayahuasca y las setas del género *Psilocybe*.

En el caso de la ayahuasca, se trata de una decocción que generalmente se presenta como un líquido más o menos viscoso de color marrón-negruzco. Una opción para su correcta identificación consiste en analizarla mediante CG-MS, detectándose tanto la DMT (dimetiltriptamina) como la harmina o incluso otros compuestos relacionados con este último como el harmol. Se debe tener en cuenta que la DMT (**Figura 6**) se encuentra en concentraciones bajas en el preparado (del orden del 0,1%-0,3 % aproximadamente), por lo que se requiere un análisis que garantice una mínima sensibilidad para su correcta detección. La DMT es una triptamina a la cual la ayahuasca debe su efecto alucinógeno, si bien necesita la presencia de la harmina, pues esta última actúa como inhibidor de la enzima MAO (monoamina oxidasa), que metaboliza la DMT de forma rápida.

Los hongos psicobios, por su parte, contienen entre otros alcaloides, psilocina y psilocibina en cantidades variables, siendo por lo general inferiores al 2 %, y al igual que en el caso de la ayahuasca, pueden analizarse mediante

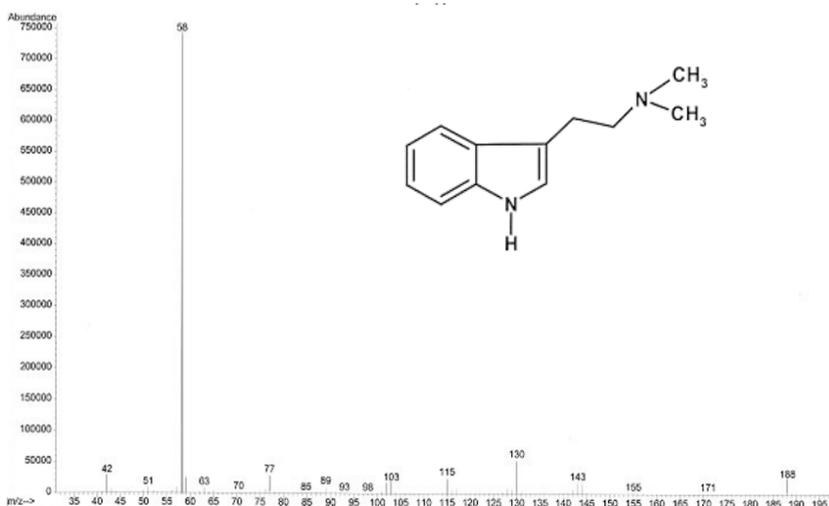


Figura 6. Espectro de masas y estructura química de la Dimetilriptamina (DMT), componente de la ayahuasca. El pico base corresponde al fragmento 58, bastante común a otras sustancias no necesariamente relacionadas con este grupo, por ejemplo, el propio MDMA. Se observa asimismo el fragmento correspondiente al peso molecular de la DMT (188 g/mol). Por otra parte, los derivados de indolalquilaminas, suelen presentar todos ellos un fragmento, aunque minoritario, correspondiente a la parte del anillo indólico (peso de 117 g/mol).

GC-MS, con la peculiaridad de que en este caso la psilocibina (fosfato de psilocina) sufre un proceso de desfosforilación en el inyector del cromatógrafo, debido a la alta temperatura a la que se encuentra éste, transformándose en psilocina. Por este motivo, a través de otras técnicas en las que la muestra no sufre calentamiento, como en el caso de emplear la cromatografía de líquidos (por ejemplo, empleando un detector de diodo array), no se producirá esta transformación. En consecuencia, es posible detectar de esta forma ambos compuestos de forma separada.

4. Análisis de alucinógenos sintéticos: Definiremos los alucinógenos sintéticos, o drogas psicodélicas sintéticas o sustancias psicoactivas sintéticas, como compuestos químicos diseñados para inducir efectos alucinógenos similares a los de sustancias naturales tales como la psilocibina o la mescalina. Estas sustancias suelen ser sintetizadas en los laboratorios clandestinos con el objetivo de producir efectos psicodélicos, variando su composición química ampliamente. Ejemplos de dichos compuestos son el LSD (Figura 7), aunque si bien este es semisintético, el 2C-B, los NBOMe's, y las series de las feniletaminas y las triptaminas, entre muchos otros.



Figura 7.
LSD en forma de pieza de collar

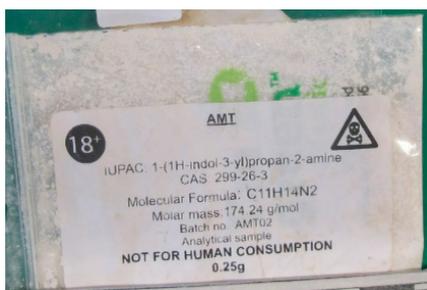


Figura 8. Presentación de Alfa-metiltriptamina (AMT) en forma pulverulenta. Se trata de una indolalquilamina o derivado de triptamina. Fue desarrollado por la industria farmacéutica inicialmente como antidepresivo en los años 60 del siglo XX. La dosis habitual para obtener los efectos de tipo psicodélico se encuentra en el intervalo de los 20-40 mg (5).

Con respecto a su legalidad, tal como ocurre en el caso de los alucinógenos naturales varía según el país y la sustancia específica. Las leyes pueden cambiar con el tiempo, y algunos “fabricantes” pueden intentar evadir la regulación y la acción de la justicia modificando ligeramente la composición química de las sustancias, tal como ocurre con otras NPS, como en el caso de muchas catinonas.

Como hemos mencionado, estructuralmente hablando, la variedad de este grupo de sustancias es amplia. Por ello y debido a sus características moleculares, su comportamiento va a ser muy diferente (**Figura 8**). Esto obliga a adecuar tanto las técnicas empleadas como las condiciones metodológicas al acometer el análisis de éstas. Así, por ejemplo, la PMMA (parametoximetanfetamina) tiene un peso molecular de 179 y un grupo amino que le confiere un carácter básico. Algo parecido sucede con otras moléculas entactógenas como el MDMA. Por este motivo, suelen eluir pronto, sobre todo al emplear para su análisis columnas cromatográficas ampliamente extendidas como las columnas capilares de cromatografía de gases (GC) a base de metilpolisiloxano, que es una fase estacionaria apolar, aunque con frecuencia se encuentran funcionalizadas con un 5% de fenilo. Estas fases estacionarias son las más recomendadas para realizar screening general de drogas en las guías de algunos organismos como las guías de métodos recomendados de la UNODC que ya se han mencionado con anterioridad, pues son bastante versátiles para el análisis de un amplio rango de drogas de todo tipo.

Igualmente, en HPLC, se emplean con frecuencia columnas C18 (octadecilsilano), apolares, por los que las sustancias más polares tienden a retenerse menos en la columna, si bien en este caso tendrá también una mayor influencia las características de la fase móvil, especialmente el pH del tampón empleado en la misma.

En el lado opuesto, en cambio, se incluyen otras moléculas alucinógenas semisintéticas como el LSD o derivados sintéticos más recientes como los N-BO-Mes poseedores de una mayor masa molecular o incluso un carácter más apolar. Por ejemplo, el 25I-NBOMe tiene un peso molecular de 427, por lo que por lo general tiende a retenerse más, lo que habrá que considerarse a la hora de establecer el método cromatográfico adecuado, requiriéndose un mayor tiempo total de la carrera cromatográfica y/o en el caso de emplearse GC-MS, una mayor temperatura final en la rampa empleada del horno para lograr su elución.

En cuanto al tipo de detectores o de analizadores, aunque ya se ha ido mencionando reiteradamente de una forma u otra, actualmente, la espectrometría de masas sigue considerándose el analizador universal más fiable para la identificación de un amplio número de sustancias de todo tipo, incluidas las drogas, y como no podía ser de otra manera, los propios alucinógenos.

Dentro de este tipo de analizadores, especialmente el acoplamiento GC-MS de impacto electrónico, (EI) es el más empleado actualmente, si bien presenta las limitaciones propias de la técnica, por ejemplo, el hecho de no ser una técnica de elección en el caso de moléculas termolábiles y/o no volátiles. Sin embargo, debido a la amplia información científica existente en lo referido al análisis de drogas mediante esta técnica, facilitará sobremanera su identificación y su consulta con fines comparativos.

Especialmente útil es la existencia de librerías actualizadas de espectros de masas obtenidos mediante Impacto Electrónico a 70 eV, si bien hay que procurarse, a falta de materiales de referencia o como complemento de los mismos, de librerías especializadas en NPS, algunas de las cuales requieren licencia, por lo que conllevan un coste de adquisición para el laboratorio, mientras que otras se encuentran incluso disponibles en la web, bajo descarga gratuita o previo registro como usuario.

Cabe destacar también, en este apartado de drogas sintéticas (**Figura 9**), la importancia de otras técnicas que permiten una elucidación estructural exacta del analito, pues como ya se ha dicho, aparecen continuamente drogas de nueva síntesis o variaciones leves en la estructura de las ya existentes con objeto de evadir la ley.

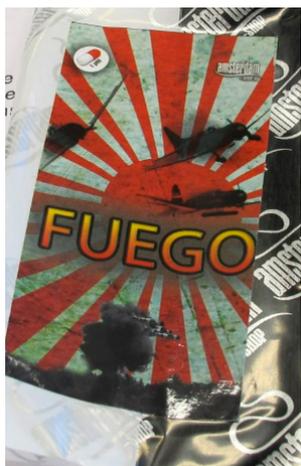


Figura 9. Presentación en forma de sustancia pulverulenta de una mezcla compuesta de dos catinonas sintéticas, concretamente de Metilona y de MDPV. La primera tiene efectos fundamentalmente empatógenos, por lo que se ha asemejado al MDMA, mientras que la MDPV (metilendioxi-pirovalerona), a la que popularmente se la ha denominado “droga canibal”, presenta un efecto predominantemente estimulante, más asociable a los efectos de la propia cocaína.

En este sentido, una técnica con gran relevancia a la hora de determinar la estructura de una sustancia, es la espectroscopia de RMN, técnica analítica muy potente que nos permite identificar de forma precisa la estructura molecular de diferentes compuestos químicos, incluidos los alucinógenos y por ende de otros compuestos orgánicos.

Mediante la RMN, podemos obtener información detallada sobre las uniones entre átomos en una molécula, así como la disposición de los diferentes grupos funcionales y otros detalles estructurales (6).

El espectro obtenido por RMN, muestra la intensidad de las señales de RMN en función de la frecuencia de resonancia. Así, cada diferente tipo de átomo de hidrógeno, o núcleo de otro tipo (como el carbono-13) en la molécula, produce una señal propia en el espectro de RMN. Observando la posición relativa de estas señales y su intensidad, podremos obtener información sobre la estructura de la molécula.

La asignación de los picos se realizará mediante la comparación de los datos obtenidos experimentalmente con bibliotecas de espectros de RMN de compuestos químicos conocidos y mediante técnicas de correlación de señales (como COSY, HSQC y HMBC) que ayudan a establecer las conexiones entre los átomos en la molécula.

Con toda la información obtenida, se propondrá un modelo estructural de la molécula, no obstante, es siempre recomendable la confirmación mediante otras técnicas espectroscópicas complementarias, pues a pesar de ser una herramienta de mucha utilidad, no siempre es capaz, por sí sola, de elucidar la estructura en determinados casos de moléculas y/o matrices complejas.

Haciendo referencia a esta última técnica de elucidación estructural, haremos una breve referencia a la técnica denominada “Q-NMR” (o NMR cuantitativo). Es una aplicación específica de la espectroscopia de RMN, resultando muy útil para la cuantificación de núcleos específicos en una muestra a menudo utilizada en combinación con otras técnicas de RMN para obtener información estructural detallada (7). En la práctica, puede ser una opción muy interesante para los laboratorios forenses, dado que permite cuantificar algunas sustancias sin necesidad de adquirir para ello un material de referencia específico (teniendo en cuenta las complicaciones que conlleva la adquisición de determinados patrones, especialmente de NPS, como ya se ha discutido anteriormente). No obstante, esta técnica tiene algunas limitaciones, en lo referido al límite de cuantificación, estando en desventaja frente a otras técnicas empleadas más habitualmente para cuantificar o valorar la pureza de drogas.

Como ya se ha mencionado, la técnica se enfoca en cuantificar la cantidad de núcleos de hidrógeno (protones) específicos en la muestra. Los espectros generados muestran picos correspondientes a los núcleos de hidrógeno en la molécula. Estos picos se integran para determinar la relación de integración de los diferentes protones. La relación de integración se utiliza para cuantificar la cantidad de cada tipo de protones en la molécula.

La información cuantitativa obtenida a través del Q-NMR se emplea para proponer un modelo estructural de la molécula. Los datos obtenidos mediante Q-NMR junto con los obtenidos por otras técnicas, como la espectroscopia 2D-NMR, se usan para obtener una imagen más completa y precisa de la estructura de los alucinógenos u otras sustancias químicas.

Cerraremos este capítulo haciendo referencia a la importancia que está tomando la técnica de Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR), si bien no es una técnica novedosa, puede resultar muy útil en ciertos casos en el ámbito de la química forense, en particular en lo que se refiere a la diferenciación de los isómeros posicionales de ciertas drogas, incluidas algunas drogas alucinógenas. Como hemos comentado anteriormente, en la síntesis de nuevas drogas sintéticas, cambiando exclusivamente la posición de un determinado grupo funcional, permite en muchas ocasiones eludir la acción judicial, pues es habitual que esté fiscalizado un isómero de la sustancia en cuestión, pero no estarlo otros posibles isómeros de ésta.

Este es el caso por ejemplo de la MeO-PCP o metoxifenciclidina (**Figura 10**), droga alucinógena cuyo isómero con el sustituyente metoxi en posición 3 (3-MeO-PCP) se encuentra fiscalizado y así se recoge en la lista de sustancias psicotrópicas (Convenio de 1971), pero no ocurre igual con el resto de sus isómeros. De forma análoga al ejemplo anterior ocurre con la Metilmetcatinona (MMC),

cuyo isómero “para” (4-MMC o Mefedrona) fue fiscalizado en el año 2010, y de forma mucho más reciente ha sido fiscalizado el isómero “meta” (3-MMC), pero sin embargo el isómero “orto” (2-MMC), sigue sin estar fiscalizado a día de hoy.

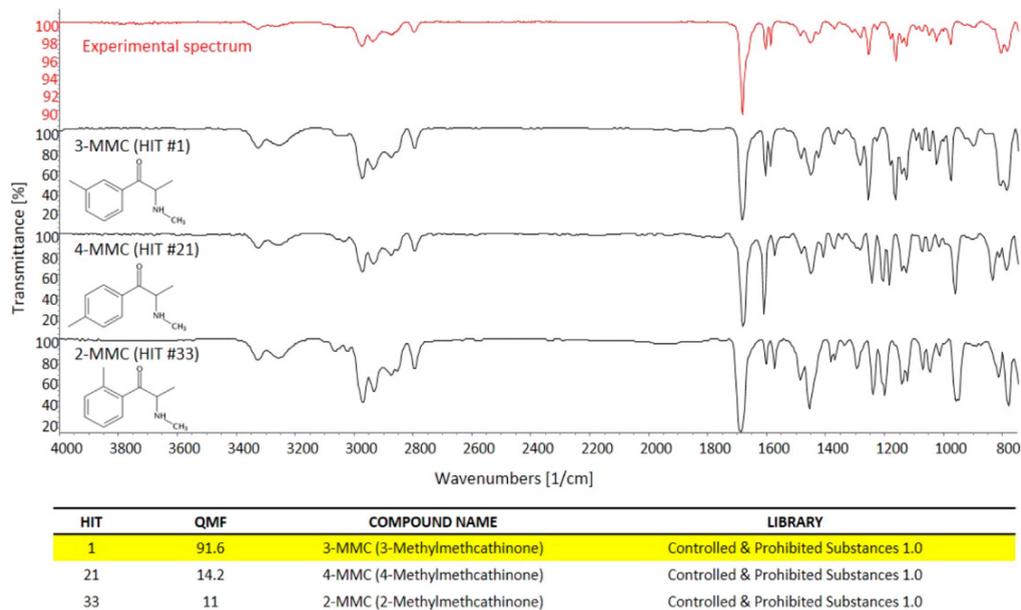


Figura 10. En las imágenes anteriores se observa las diferencias existentes en los espectros de infrarrojo, en función de su isomería, para los casos concretos de la MeO-PCP y la MMC, permitiendo de esta forma elucidar el isómero concreto con el que se corresponde la muestra problema. Generalmente estas diferencias espectrales entre isómeros son relativamente sutiles y se encuentran en la región de la huella dactilar (8), por lo que se requiere disponer de librerías de espectros adecuadas y/o que el personal se encuentre debidamente cualificado para abordar este tipo de casos de mayor complejidad.

1.2 Análisis de sustancias alucinógenas en el laboratorio de toxicología forense (muestras biológicas)

Tal y como se describe en el apartado de Análisis de sustancias alucinógenas en el laboratorio de Química Forense, las sustancias implicadas se engloban en dos grandes grupos: alucinógenos naturales y alucinógenos sintéticos o semisintéticos. Por descontado los alucinógenos no son las sustancias más comúnmente consumidas desde el punto de vista recreativo. La prevalencia del consumo de drogas alucinógenas y disociativas es baja en Europa. En algunos países ha aumentado la preocupación por los problemas relacionados con el consumo de drogas como la ketamina, la GBL y el GHB, por ejemplo. Pero la situación a

nivel nacional, si hablamos de Europa, parece muy heterogénea y la magnitud de los problemas relacionados con el consumo de este tipo de sustancias es difícil de cuantificar. A pesar de esta situación, existen ciertos indicios que nos hacen sospechar que el daño causado en la salud está aumentando cuando hablamos de sustancias alucinógenas y disociativas. Como ejemplo podemos afirmar que, según la información existente de siete Estados miembros de la UE, el uso del óxido nitroso está aumentando entre la gente joven (9). En un estudio de 6381 individuos que informaron el uso de alucinógenos en el último año en la Encuesta Nacional sobre Uso de Drogas y Salud 2016-2018 (USA) en el 70% de los mismos lo normal es el policonsumo de alucinógenos durante un período amplio de la vida (10). Entre los adultos jóvenes (de 15 a 34 años), encuestas nacionales recientes muestran estimaciones de prevalencia del último año tanto para el LSD como para las setas alucinógenas iguales o inferiores al 1%. En España, fue concretamente un 1,1 % en 2022 (11).

Existe un debate entre los investigadores a la hora de identificar a las sustancias como alucinógenas. En general se puede afirmar que el término alucinógeno hace referencia a sustancias psicodélicas y disociativas (12). Todas estas sustancias tienen propiedades que alteran la mente y pueden provocar cambios en los procesos mentales, el estado de ánimo y la percepción de la realidad.

- Sustancias psicodélicas: influyen principalmente en la forma en que el cerebro procesa la serotonina. Pueden provocar visiones vívidas y afectar a la autoestima de una persona. Incluye: psilocibina, LSD, DMT, mescalina, NBOMe, etc.
- Sustancias disociativas: afectan principalmente al modo en que el cerebro procesa el glutamato. Estos fármacos pueden hacer que las personas se sientan desconectadas de su cuerpo y su entorno. Incluye: la ketamina y el PCP constituyen los principales ejemplos.
- Otras: sustancias como el MDMA, la ibogaína, y la salvinorina afectan a diversas funciones cerebrales para provocar efectos psicodélicos y/o disociativos.

A pesar de su nombre, el consumo de drogas alucinógenas rara vez provoca verdaderas alucinaciones. Los alucinógenos son una clase químicamente diversa. La agrupación de los alucinógenos en función de su estructura química incluye, entre otras, tres clases principales: las indolalquilaminas o triptaminas (por ejemplo, LSD, psilocibina y psilocina), las fenetilaminas, incluidas la mescalina y la metilendioximetanfetamina (MDMA); y los cannabinoides (13).

La identificación de este tipo de sustancias en las muestras biológicas recibidas en los laboratorios de Toxicología Forense puede ser muy relevante cuando se trata de dilucidar las causas de una muerte, o por ejemplo, cuando

queremos averiguar si han sido usadas este tipo de sustancias con fines delictivos, como por ejemplo en un caso de agresión sexual mediante sumisión química. Cuando se analizan la causa del fallecimiento en los casos asociados al consumo de estas sustancias, se observa la gran mayoría de muertes que se producen durante las intoxicaciones por LSD, fenciclidina y mescalina son consecuencia de traumatismos y no a un mecanismo de intoxicación primaria (14). La identificación de los alucinógenos en muestras biológicas se circunscribe habitualmente a las típicamente enviadas al laboratorio de Toxicología Forense por parte de las autoridades competentes, en general médicos forenses y agentes de las fuerzas y cuerpos de seguridad del Estado. Estas muestras son principalmente la sangre (y en casos en los que esté disponible el suero o el plasma), así como a la muestra de orina, contenido gástrico, así como otras de origen post mortem (por ejemplo, cuña hepática). Una interesante variante al análisis de la muestra de sangre lo constituye el empleo de papel de filtro especial para sangre seca (dried blood spots, DBS). Massano y colaboradores (15) desarrollaron un exhaustivo método para la determinación de 132 drogas de abuso emergentes (incluyendo sustancias alucinógenas) y opioides sintéticos en el que se empleó una gota de sangre adicionada a una tarjeta para DBS, a la que, tras 3 horas de secado, se incubó en una mezcla de metanol y acetonitrilo. En ocasiones el laboratorio puede analizar muestras de cabello para evaluar un consumo crónico en la persona implicada en la investigación toxicológica. Asimismo, el cabello ha sido la matriz biológica empleada para constatar el consumo de alguna planta conteniendo ciertas sustancias con propiedades alucinógenas en la edad de Bronce. Los hallazgos en una excavación arqueológica en Menorca proporcionaron un mechón de cabello humano en lo que se supone constituyó un rito funerario. El empleo de técnicas de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS) dio como resultado la identificación de los alcaloides escopolamina, atropina y efedrina (16). Mucho menos frecuente es el análisis en muestras alternativas como la saliva o fluido oral (17), si bien puede tener relevancia en diferentes contextos médico-legales, como puede ser la conducción bajo los efectos de sustancias psicoactivas contemplado en nuestro Código Penal. De cara a la recogida de muestras biológicas y a su envío a los laboratorios forenses es de gran utilidad la Orden JUS/1291/2010, de 13 de mayo, por la que se aprueban las normas para la preparación y remisión de muestras objeto de análisis por el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses.

Son varios los factores que dificultan el abordaje analítico de los alucinógenos en las muestras biológicas. Como primer factor podríamos afirmar la gran variedad de sustancias que se engloban en este heterogéneo grupo. Sustancias naturales de diferentes plantas, por un lado, y sustancias sintéticas o semi-sintéticas que no hacen sino aumentar en número con el paso del tiempo. Con respecto a este último grupo se ha acuñado el término de NPS (que procede

de sus siglas en inglés New Psychoactive Substances). Si bien no todas las NPS son alucinógenos, un nutrido número de estos compuestos tienen capacidad de inducir un estado psicodélico o de causar alucinaciones. Para acometer el análisis químico-toxicológico de estas sustancias en el laboratorio forense se ha de tener un stock relativamente extenso de patrones de referencia de estas sustancias. Precisamente este es otro factor limitante a la hora de su análisis: no todos los laboratorios forenses tienen estos stocks por razones puramente económicas y prácticas. No hay que olvidar que, al no ser las sustancias más consumidas entre la población, la implicación toxicológica será menor, y los laboratorios más modestos no centrarán sus esfuerzos en su identificación.

Otro factor limitante en la identificación de las sustancias alucinógenas en muestras biológicas es la ausencia de test de cribado rápido para su detección. Estas pruebas son ensayos de tipo presuntivo que se basan habitualmente en algún tipo de reacción antígeno-anticuerpo, en la que los antígenos en este caso serían las sustancias objeto de análisis. Aunque existen diferentes tipos de inmunoensayos, todos están diseñados para la detección de las sustancias de abuso más comunes: alcohol etílico, cocaína, opiáceos, anfetamina, metanfetamina y cannabis. Ciertos fabricantes desarrollan también inmunoensayos para varios grupos de sustancias terapéuticas: benzodiazepinas, barbitúricos, antidepresivos tricíclicos, buprenorfina, metadona, etc. Incluso se han desarrollado kits que ofrecen la posibilidad de identificar algunas de las sustancias con efecto alucinógeno: LSD, ketamina y fenciclidina (PCP) por ejemplo. Si bien este tipo de pruebas analíticas son de gran utilidad en el ámbito clínico (hospitales, centros de salud...) en el ámbito forense no poseen la fiabilidad necesaria para que sus resultados sean reportados en un dictamen pericial. A modo de ejemplo, para ciertos inmunoensayos que detectan PCP, se ha visto que medicamentos como el tramadol, alprazolam, clonazepam y carvedilol pueden causar un resultado falso positivo (18). Es por ello que cualquier resultado positivo obtenido por una técnica presuntiva debe de ser confirmado mediante un análisis que, generalmente, llevará aparejado el empleo de la espectrometría de masas acoplada a otra técnica de separación.

El empleo de la espectrometría de masas en los laboratorios forenses es de gran utilidad debido a que es una técnica altamente sensible a la par que específica. El toxicólogo forense necesita de ambas características para llevar a cabo los análisis necesarios en las matrices biológicas por dos motivos. El primero de ellos es que, de forma habitual, las concentraciones de los principios activos en dichas muestras son muy bajas, sobre todo cuando se trata de la sangre (suero y plasma incluidos) y el pelo. El segundo de los motivos, y relacionado con la necesaria selectividad de la técnica, es la capacidad de diferenciar la señal que genera nuestro analizador cuando detecta un alucinógeno en concreto, con aquellas señales generadas por la infinidad de moléculas presentes

en las muestras biológicas de forma endógena, o con moléculas similares (por ejemplo, xenobióticos) que pueden causar falsos positivos en nuestros análisis. Podemos decir, por tanto, que el “gold standard” para el análisis de alucinógenos en muestras biológicas, lo constituye la espectrometría de masas acoplada a un sistema cromatográfico.

En la mayoría de los casos, y previo al análisis instrumental orientado a la detección de las sustancias alucinógenas, es necesario llevar a cabo un pretratamiento de las muestras biológicas. Uno de los más sencillos es la dilución simple de la muestra. El denominado “dilute and shoot” se suele realizar en las muestras de orina, debido a que su naturaleza acuosa es compatible con una inyección directa de la muestra en un cromatógrafo de líquidos acoplado a un espectrómetro de masas. Ejemplo de esto es el trabajo de Shu-Yu Fan et al. (19) en el que identificaron 74 compuestos derivados de la fenetilaminas. Entre las moléculas detectadas se encuentran numerosas pertenecientes al grupo de los alucinógenos, entre ellas varios NBOMEs, 2C-B, 2C-I, y otros análogos. En este método la muestra de orina fue diluida, centrifugada y filtrada previa introducción directa en un analizador de tipo LC-MS/MS. Otro procedimiento sencillo de tratamiento de muestras es la precipitación de proteínas. En este caso se aplica a muestras de sangre, suero y plasma, consistiendo en la adición de un agente precipitante a la muestra. Tras la centrifugación, el sobrenadante podrá ser usado directamente, o bien evaporado a sequedad y reconstituido para obtener una mayor concentración de los analitos en el extracto final. Un ejemplo de precipitación de proteínas lo encontramos en la identificación de LSD y sus metabolitos en plasma (20) en el que se precipitan 100 μ L de plasma con un disolvente orgánico (acetónitrilo). En algunos casos, el paso de precipitación de proteínas se realiza previo a una extracción en fase sólida o líquido-líquida. El uso de extracción en fase sólida es muy común en el análisis de muestras forenses. El empleo de diferentes resinas y polímeros lleva aparejadas claras mejoras analíticas. Por un lado, se eliminan parte de las sustancias interferentes que coexisten en la matriz biológica, y por otro nos permite concentrar la muestra si fuera necesario. Un ejemplo aplicado a la determinación de alucinógenos y otras sustancias en orina llevó a cabo la extracción en fase sólida mediante una resina de modo mixto con intercambiador catiónico (21) previo al análisis por LC-MS/MS.

En cuanto a las técnicas instrumentales empleadas ya se ha comentado que la más usada por sus ventajas es la espectrometría de masas. El acoplamiento habitual a la técnica previa de separación de compuestos en el tiempo se realiza con cromatógrafos que pueden ser de gases o de líquidos. La mayoría de los métodos cualitativos de cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) para el cribado de drogas en orina podrán identificar el consumo de LSD o PCP en un paciente expuesto. De cara a la cuantificación los alucinógenos

de uso común, incluyendo LSD, PCP, ketamina y norketamina, fenetilaminas y triptaminas en las muestras biológicas, se han descrito numerosos métodos de LCMS/MS (habitualmente con analizadores de triple cuadrupolo). En la actualidad los laboratorios forenses con capacidad instrumental para ello, emplean nuevos enfoques para el análisis general de tóxicos en muestras biológicas y en materiales incautados, mediante la adquisición de datos de forma no-dirigida (non-targeted) por GC-MS, así como el empleo de cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas de alta resolución (LC-HRMS). Como ejemplo de la “madurez” de esta compleja técnica, en 2018 Caspar y colaboradores (22) publicaron un artículo en el que proponen el uso de LC-HRMS para la cuantificación de alucinógenos y opioides a baja dosis en muestras de plasma.

2. ASPECTOS LEGALES: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Desde el punto de vista de su regulación legal, las sustancias consideradas alucinógenas, no difieren sustancialmente a la del resto de sustancias fiscalizadas, tales como la cocaína, la heroína, o la anfetamina, entre otras, en lo referido a la legislación aplicable a las mismas.

Bien es cierto que la legislación, tanto de índole nacional como a nivel internacional, no contempla todas y cada una de las sustancias con efectos alucinógenos y que al mismo tiempo puedan ser consideradas potencialmente dañinas o suponer un riesgo a la salud pública. Algunas de ellas sí se encuentran específicamente recogidas en las conocidas como Listas de Fiscalización Internacional, esto es, la Lista de sustancias psicotrópicas (Convención sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 o Convenio de Viena de 1971) o bien en la Lista de sustancias estupefacientes (Convención de 1961), más conocidas como la Lista verde (23) y Lista amarilla (24) respectivamente.

De un modo más específico, en la Lista amarilla básicamente se recogen más bien sustancias derivadas del opio, derivados semisintéticos de éste como la heroína, así como la cocaína, el cannabis y otras drogas relacionadas con éstas, por ejemplo, los denominados opioides sintéticos, como los derivados del fentanilo, algunos de los cuales se han incorporado a esta lista en los últimos años.

En la Lista verde se incluyen en cambio el resto de las drogas, las consideradas “psicotrópicas”, incluyendo por tanto un amplio abanico de sustancias con muy diferentes efectos fisiológicos.

Esto incluye algunos derivados anfetamínicos y otros grupos químicos de carácter estimulante (por ejemplo, las catinonas sintéticas), así como las benzodiacepinas (ansiolíticas), etc. Por lo tanto, en la "Lista Verde" es donde se recogen también a la mayoría de las sustancias alucinógenas que se han ido fiscalizando desde su publicación en 1971 y hasta la fecha (una excepción sería el caso del levometorfano, que al tratarse de un derivado del opio se incluye en la "Lista Amarilla", si bien posee efectos disociativos/alucinógenos).

La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), conocida por sus siglas en inglés como ICNB (International Narcotics Control Board) es un órgano independiente y cuasi judicial encargado del cumplimiento, apoyo y vigilancia de las citadas convenciones (25). Está constituida por expertos de diferentes países, pertenecientes a instituciones como la Organización Mundial de la Salud o el Consejo Social y Económico de la ONU. Fue establecida en 1968, en virtud de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, mediante la fusión de dos órganos anteriormente existentes, el Comité Central Permanente de Estupefaciente (creado en virtud de la Convención Internacional del Opio de 1925), y el Órgano de Fiscalización de Estupefacientes (creado en virtud de la Convención para limitar la fabricación y reglamentar la distribución de estupefacientes de 1931).

España ha ratificado ambas convenciones, donde las partes se comprometen a limitar la producción, fabricación, exportación, importación, distribución y las existencias de los estupefacientes y psicotrópicos sometidos a fiscalización, así como el comercio, el uso y la posesión de éstos, con objeto de lograr que se utilicen exclusivamente con fines médicos y científicos.

La legislación española transpone por tanto las decisiones tomadas en el seno de la JIFE a su marco legislativo, de forma que las nuevas sustancias que se van incorporando en estas listas de psicotrópicos y de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional, se incorporan igualmente a la legislación nacional (lo hace a través de Órdenes Ministeriales publicadas al efecto en el Boletín Oficial del Estado), quedando incluidas de esta forma en el correspondiente anexo del Real Decreto 2829/1977 por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción, y dispensación (26).

La Lista Verde del Convenio de 1971 ya recoge desde su entrada en vigor sustancias alucinógenas tales como la dimetiltriptamina-DMT (compuesto presente en algunas plantas empleadas para la preparación de la ayahuasca), el LSD, o la psilocina y la psilocibina, (compuestos responsables de la actividad alucinógena de algunos hongos, fundamentalmente del género *Psilocybe*). Completan esta lista "original" de 1971 otras sustancias alucinógenas como el DET

(N,N-dietiltriptamina), el STP o DOM (dimetoxianfetamina) y la mescalina (esta última procedente del cactus Peyote y del cactus de San Pedro).

La Lista Verde a su vez se encuentra estructurada en cuatro listas. La mayoría de las sustancias alucinógenas se recogen en la lista I. Considerando que en dicha Lista I del citado Convenio de 1971 se incluyeron originalmente diez sustancias, es significativo que seis de ellas fueran alucinógenas. Además, en la Lista II se incluyó también desde 1971 la fenciclidina (PCP o “polvo de ángel”). Esto viene a demostrar la preocupación que generaba, así como la prevalencia existente en su día, en lo que se refiere al uso de las sustancias alucinógenas.

Con el tiempo se han ido incluyendo nuevas sustancias, así, a fecha 27 de noviembre de 1999 la Lista I la constituían ya un total de 27 sustancias, siendo todavía muchas de ellas de carácter alucinógeno, disociativo y/o empatógeno (**Figura 11**). Entre los alucinógenos se encontraban la brolanfetamina o DOB, DOET (estas dos últimas pertenecen al grupo de las dimetoxianfetaminas), la etriptamina (indolalquilaminas), el PMA (parametoxianfetamina), y varias “aril-ciclohexilaminas” tales como eticiclidina o PCE, fenciclidina, roliciclidina, o, por último, el propio MDMA (éxtasis).

Las restantes listas que conforman el Convenio de 1971 (listas II, III y IV) están constituidas por otro tipo de sustancias, esencialmente de efecto, o bien estimulante, derivados anfetamínicos, o por el contrario son depresores del SNC, como los derivados barbitúricos, el GHB y las benzodiacepinas. También se ha incluido en los últimos años en la lista II algunos de los denominados “cannabinoides sintéticos”.



Figura 11. La mescalina, componente alucinógeno del cactus peyote (*Lophopora williamsii*), se encuentra incluida en la Lista I del Convenio de sustancias psicotrópicas de 1971 desde su entrada en vigor en el mencionado año.

Muchas de las citadas sustancias alucinógenas han desaparecido prácticamente en la actualidad del mercado, o su prevalencia es más bien escasa, al menos en nuestro ámbito geográfico, lo que demuestra las tendencias cambiantes en el consumo y la demanda de las drogas ilícitas. Otras en cambio, sin embargo, siguen siendo drogas muy habituales en la actualidad, particularmente el MDMA, y en menor medida, el LSD, la psilocina/psilocibina (hongos) o el DMT (ayahuasca), estas tres últimas pertenecientes a la lista original de 1971.

Esto no excluye la posibilidad de que algunas “viejas sustancias”, pudieran emerger nuevamente, como ha pasado, por ejemplo, por nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses, con el 2C-B. Fue sintetizado por primera vez en los años 70 del siglo XX, sin embargo, ha reaparecido en los últimos años, tanto en forma de comprimidos como en forma de sustancia pulverulenta, en este último caso con frecuencia se presenta en asociación con otras sustancias disociativas y/o empatógenas, más concretamente con ketamina y MDMA, en forma de polvo de color rosa (**Figura 12**), al que se conoce con frecuencia en el argot popular como “cocaína rosa” o “tucibi”.

En los últimos 10 o 15 años se han incluido en la lista verde de sustancias psicotrópicas nuevos alucinógenos, fundamentalmente de carácter sintético, obtenidos mayoritariamente a través de ligeras modificaciones de la estructura química original de alucinógenos anteriormente conocidos, por ejemplo, partiendo de compuestos naturales como el DMT o la psilocina, se deriva todo un grupo conocido como indolalquilaminas o simplemente “triptaminas”. No sería



Figura 12. El 2C-B forma parte de la composición, ocasionalmente, de la denominada “cocaína rosa”, que ha emergido en los últimos años en el mercado, a pesar de que sus componentes, empatógenos/disociativos /alucinógenos son sustancias ampliamente conocidas y de hecho se encuentran fiscalizadas desde hace tiempo, tal es el caso del MDMA, la ketamina o el propio 2 C-B. En el caso particular de la ketamina, cabe indicar que se encuentra controlada en España a través del RD 2829/1977 desde el año 2010, pero, sin embargo, no está recogida en ninguna de las Listas de Sustancias Sometidas a Fiscalización Internacional.

éste el único grupo de moléculas alucinógenas que se han sintetizado y, en algunos casos, incorporado a la Lista verde.

Así, la versión más actualizada de la Lista verde es la 33ª edición, que data de diciembre de 2022, en la que podemos observar la inclusión de nuevas moléculas de tipo alucinógeno, que no se encontraban en la lista original de 1971 y muchas de ellas tampoco en versiones posteriores de dicha lista. Actualmente se incluyen sustancias tales como:

- El DOC (una metoxianfetamina), derivado clorado del DOB (**Figura 13**), que ya se recogió en la versión de la Lista Verde de 1999), el 25C-NBOMe, 25B-NBOMe y 25I-NBOMe (representan una segunda generación de anfetaminas, concretamente de la denominada familia “2C”, a la que pertenece precisamente el ya mencionado 2C-B), el PMMA (derivado metilado del PMA, la cual ya se recogía en el año 1999), todas ellas incluidas en la lista I.
- El 2C-B, difenidina (disociativo, sintetizado en los años 20 del siglo pasado, pero que en cambio se ha fiscalizado recientemente), etilona, eutilona, efilona y metilona (aunque son derivados de catinona, poseen efectos psicodélicos), metoxifenciclidina y metoxetamina (grupo de las arilciclohexilaminas, que tienen efectos disociativos), todas ellas en la lista II.



Figura 13. Algunos de los nuevos alucinógenos que se han incorporado en las Listas de sustancias fiscalizadas en los últimos años se presentan, al igual que algunos alucinógenos “clásicos” como el LSD, en sellos o cartoncillos. Esto es debido generalmente a las bajas dosis que se requieren para generar los efectos deseados. Es el caso de algunos derivados anfetamínicos metoxilados (DOB,DOC...) o de derivados de la familia “2C”, como los denominados “NBOMes”.

En definitiva, de forma reciente se han añadido bastantes nuevas sustancias alucinógenas al Convenio de 1971, sobre todo con el auge de las denominadas “NPS” (si bien alguna de ellas no son realmente de reciente síntesis). De esta forma, se han incorporado a las listas más de una docena nuevas sustancias alucinógenas.

La palma en cuanto a “nuevas incorporaciones” en los últimos años se la llevan los cannabinoides sintéticos, se han incorporado del orden de 20 compuestos de este grupo en los últimos años a esta lista verde, seguido de las catinonas, sustancias consideradas fundamentalmente de tipo estimulante, pero que como ya se ha mencionado, en algunos casos pueden tener efectos psicodélicos, debido a variaciones o grupos funcionales que se han incluido en la estructura de algunas de ellas.

Por otro lado, como ya se ha comentado anteriormente, en España, las sustancias que se incorporan a las listas amarilla o verde se transponen a través del RD 2829/1977. Sin embargo, ello no es óbice de que determinadas sustancias puedan estar reguladas en nuestro país y en cambio no lo estén internacionalmente, al menos en las Convenciones de 1961 y 1971. El ejemplo más claro es el de la Ketamina (anestésico disociativo del grupo de las arilciclohexilaminas), que sí está recogido en el RD 2829/1977 desde octubre del año 2010, pero no en las listas que se han venido mencionando. Algo similar sucede con otras tres sustancias psicodélicas pertenecientes todas ellas a la familia “2C” de anfetaminas. Es el caso del 2C-I, 2C-T-2 y 2C-T-7 (27), que en este caso fueron introducidas en la legislación europea en el año 2003 (mediante la Decisión 2003/847/JAI, del Consejo), y que sin embargo a día de hoy siguen sin recogerse en las listas de las Naciones Unidas (lista verde y amarilla), lo que a nivel legal en ocasiones genera controversia.

Precisamente por lo anterior, es importante precisar que, a nivel legislativo, en España no sólo se transponen las decisiones que se toman en el seno de la JIFE, que decide la inclusión de nuevas sustancias a las listas de fiscalización internacional. La inclusión de nuevas sustancias en el RD 2829/1977 puede venir derivado de normativas europeas, a través de Directivas Delegadas de la Comisión, y que se suelen a su vez fundamentar en informes técnicos previamente emitidos por parte del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA).

Dichas Directivas Delegadas suponen la modificación del anexo de la Decisión Marco 2004/757/JAI, relativa al establecimiento de disposiciones mínimas de los elementos constitutivos de delitos y las penas aplicables en el ámbito del tráfico ilícito de drogas. En dicho anexo se van incluyendo de esta forma nuevas drogas, como ha ocurrido recientemente con 2 isómeros posicionales

pertenecientes a catinonas que ya se encontraban fiscalizadas con anterioridad, concretamente los isómeros 3-MMC y el 3-CMC (isómeros de la mefedrona y la clefedrona respectivamente) (28).

Además de las ya mencionadas Listas de Sustancias Estupefacientes y de Psicotrópicos, cabe recordar la existencia de la Convención de las Naciones Unidas contra el tráfico ilícito de estupefacientes y psicotrópicos de 1988, esto es, la lista de precursores y sustancias químicas utilizados frecuentemente en la fabricación ilícita de estupefaciente y sustancias psicotrópicas sometidos a fiscalización internacional, conocida como “lista roja” (actualmente en vigor la vigésima edición, que data de enero de 2023) (29).

En dicha lista, que se actualiza al igual que la verde y la amarilla periódicamente, no se recoge ninguna sustancia considerada “droga” como tal, tampoco por lo tanto los alucinógenos, pero sí sustancias que se emplean para la fabricación clandestina de éstos, y que por ello pueden recibirse en los laboratorios forenses en el marco de operaciones policiales o investigaciones forenses, tales como la investigación de la causa de la muerte.

Así, en el Cuadro I de dicha lista se recogen algunos precursores de drogas alucinógenas, tales como el ácido lisérgico, la ergotamina o la ergometrina (precursores del LSD).

Otros precursores incluidos en la lista roja son el piperonal, el safrol o el isosafrol, empleados, sobre todo, en la síntesis del MDMA. El MDP2P o PMK es otro precursor del MDMA (y drogas de su misma clase) incluido en esta lista, a la cual se han añadido en los últimos años nuevas sustancias que anteriormente no tenían consideración de precursores, sino de “pre-precursores”, como es el caso de MDP2P glicidato de metilo, y que se empleaban como una manera de eludir la ley debido a su falta de regulación.

Además, ante la falta de precursores debido al exhaustivo control policial, el suministro de éstos se ha visto comprometido en los últimos años (mayoritariamente proceden de China e India), por lo que los productores locales han optado por sintetizar sus propios precursores como parte del proceso de síntesis de la droga final.

3. SUSTANCIAS ALUCINÓGENAS EN EL DEPORTE

En la lista de sustancias prohibidas en el deporte (30), que actualiza periódicamente la Agencia Mundial Antidopaje (AMA), no se mencionan de forma específica muchas de las drogas alucinógenas hasta ahora vistas.

Algunas drogas como es el caso del MDMA sí se encuentran recogidas específicamente en estas listas (en este caso concreto en el apartado S6 de sustancias estimulantes).

También hay referencias específicas a algunas Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS), tales como: la “catinona y sus análogos, como la mefedrona, metedrona y α -pirrolidinovalerofenona”, las cuales se recogen en el mismo apartado que el MDMA, el “fentanilo y sus derivados” (apartado de narcóticos -S7) o, en el apartado de Cannabinoides (apartado S8), donde se incluyen los “Cannabinoides sintéticos que imitan los efectos de THC”.

Todos los anteriormente mencionados se encuentran prohibidos en competición, sin embargo, en el apartado S0 de la misma Lista de la AMA, en el que se recogen las “sustancias no aprobadas”, que se encuentran prohibidas tanto en competición como fuera de ella, se hace referencia a “sustancias farmacológicas no aprobadas por ninguna autoridad sanitaria para su uso terapéutico en humanos”, incluyendo entre otros casos, como ejemplo de ello las “drogas de diseño” (concepto por tanto muy genérico).

En cualquier caso, a diferencia de lo que ocurre con las “Listas de Estupefacientes y Psicotrópicos” sometidos a fiscalización internacional, la lista de sustancias prohibidas en el deporte es más “abierta” o flexible, donde en varias de las secciones de la misma se hace referencia a que se trata de una lista de sustancias prohibidas, pero incluye además el inciso de que es “no limitada” y aplicable igualmente a “otras sustancias con estructura química o efecto biológico similar”.

4. PERSPECTIVAS FUTURAS EN LA LEGISLACIÓN

Como se ha podido ver hasta ahora, tanto a nivel internacional, ya sea en base a las convenciones de las Naciones Unidas, o bien a nivel legislativo europeo (31), las nuevas drogas que se van incorporando a las listas de sustancias fiscalizadas, lo hacen de forma individual. Para ello, los organismos competentes se basan, entre otros aspectos, en informes técnicos referidos a la sustancia en particular, emitidos por organismos tales como la OMS o el EMCDDA. La legislación española transpone estas decisiones e incluye las nuevas sustancias fiscalizadas en el RD 2829/1977.

Ante el auge experimentado en los últimos años con las NPS aparecidas en el mercado, incluidas las nuevas sustancias alucinógenas, se ha hecho necesaria la adecuación de la legislación que permita su necesario control. En este sen-

tido, cada país lo ha enfocado de la manera que le ha parecido más oportuna, si bien se han observado tres maneras de acometer estos cambios legislativos:

- Mediante el uso de leyes ya existentes referidas a la seguridad del consumidor, con la ventaja de que muchas de ellas ya se encuentran armonizadas a nivel europeo y por tanto inmediatamente operativas en todos los estados miembros. Así con respecto al etiquetado, este debe ser claro en cuanto al “uso esperable del producto”, esto ha sucedido por ejemplo en Italia con productos a base de cannabinoides sintéticos, o como pasó hace unos años en Reino Unido con la mefedrona, antes de su fiscalización, que se vendía etiquetada como “sales de baño” o “alimento para plantas”.
- Mediante la modificación y/o ampliación de leyes nacionales ya existentes, lo que supone en la práctica un proceso legal más ágil.
- Mediante la introducción de respuestas legales innovadoras, específicamente dirigidas a controlar las NPS, y siguiendo diferentes criterios (psicoactividad, daño, estructura química...). Sin irnos muy lejos, un ejemplo concreto de esto sería el de Portugal, a través del Decreto-ley nº 54/2013, de 17 de abril, de *“Prevenção e proteção contra a publicidade e comércio das novas substâncias psicoativas”*.

El resultado es que, a día de hoy, existe una gran diferencia en cuanto a la tipificación legal de las NPS, desde la simple confiscación y destrucción de las mismas, pasando por aquellos estados que imponen sanciones administrativas (con la correspondiente pena monetaria) o incluso en algunos países en que se imponen penas muy severas de privación de libertad.

Existen por otro lado sistemas legislativos nacionales basados en leyes de “genéricos” o “análogos”. Tal es el caso de países, entre otros, como Estados Unidos (“Federal Analog Act”, que forma parte de la “Controlled Substance Act” de 1986), Reino Unido (Ley de sustancias Psicoactivas de 2016, que complementa una ley anterior de 1971), o más recientemente en Alemania (“Neue-psychoactive-Stoffe-Gesetz”, que entró en vigor en julio de 2020).

Estas leyes no han estado exentas de polémica; por ejemplo, la ley británica de 2016 define como “sustancia psicoactiva” cualquier sustancia que “al estimular o deprimir el sistema nervioso central de la persona (...), afecte el funcionamiento mental o el estado emocional de la persona”. La ley prohíbe todas estas sustancias, pero exime al alcohol, el tabaco o los productos a base de nicotina, la cafeína, los alimentos y bebidas, los productos medicinales y cualquier droga que ya esté regulada por la Ley de uso indebido de drogas de 1971. Teniendo en cuenta esto, los poppers (nitritos de alquilo), no están pro-

hibidos por esta ley, ya que no se consideran psicoactivos, sino que afectan a los músculos y no al SNC.

En el caso de la ley alemana, se considera una NPS “aquella sustancia o preparación de la misma que se encuentre en alguno de los grupos que se detallan en su anexo” (derivados de 2-fenetilamina, cannabinoides sintéticos, benzodicepinas, triptaminas...). Por tanto, en este caso no parece que se esté considerando el mayor o menor, o incluso hipotéticamente, el nulo efecto psicoactivo que pueda tener una determinada sustancia, si no que se basa exclusivamente en una similitud en cuanto a su estructura química con el de otras drogas ya conocidas y fiscalizadas o su pertenencia en definitiva a una familia química concreta.

No existe actualmente una clasificación “oficial” de las NPS, sólo algunas recomendaciones o indicaciones de diferentes organismos, dando lugar a un debate sobre cómo deberían clasificarse y, por extensión, legislarse. Básicamente la discusión versa sobre si hacerlo en función de su estructura y/o en función de su actividad farmacológica o incluso basándose en los riesgos para la salud derivados de su consumo. Esto conlleva a considerar la posibilidad de que sustancias con estructura similar puedan tener efectos diferentes, aunque a priori cabría esperar que fueran similares, precisamente por esa similitud estructural, y por tanto su potencial capacidad de interactuar sobre un mismo tipo de receptor en el organismo, produciendo respuestas celulares similares.

Respecto a la actividad farmacológica/toxicológica, en la actualidad existe una limitación, dado que no existen, estudios científicos sólidos de muchas de las NPS de reciente aparición, avalando su psicoactividad y/o potencial toxicidad.

En relación con todo lo anterior y a los criterios que llevarían a fiscalizar una nueva sustancia, cabe señalar que, en el Convenio de 1971 sobre sustancias psicotrópicas, concretamente en su artículo 2, sobre el alcance de la fiscalización de las sustancias, en el apartado 4, indica lo siguiente:

Si la OMS comprueba:

- Que la sustancia puede producir: o un estado de dependencia o estimulación o depresión del SNC, con resultado de alucinaciones o trastornos de la función motora o del juicio (...); o un uso indebido análogo y efectos nocivos a los de una sustancia incluida en las Listas I, II, III o IV.
- Que hay pruebas suficientes de que la sustancia es o puede ser objeto de un uso indebido tal que constituya un problema sanitario y social que justifique la fiscalización internacional de la sustancia.

Hay que tener en cuenta, que por ejemplo, el EMCDDA, en base a los datos que recibe de los puntos focales de los diferentes estados que forman parte de la red REITOX (que constituye la base del EWS-Early Warning System), monitoriza una gran cantidad de sustancias presentes actualmente en el mercado, algunas de las cuales, por los datos recibidos por el observatorio, se someten a lo que se denomina “monitorización intensiva”, que es usualmente un paso previo a su fiscalización, si bien no siempre es así y en ocasiones algunas sustancias se descartan de esa “monitorización intensiva” por no considerarse necesario el hacerlo.

Respecto a las ya mencionadas leyes basadas en “genéricos”, es significativo el ejemplo de la ley aprobada en China en mayo de 2021, referida fundamentalmente al grupo de los cannabinoides sintéticos (SC), cuyo suministrador principal al mercado europeo es precisamente China. Este grupo de NPS es el más numeroso (y heterogéneo en cuanto a su estructura química) de las sustancias monitorizadas actualmente por el EWS. En China ya se habían fiscalizado en el año 2014 algunas NPS de este grupo (concretamente cinco SC pertenecientes a las series denominadas “JWH” y “AM”), pero dado el rápido avance en la aparición de estructuras derivadas de éstos, se aprobó la mencionada ley de mayo de 2021, que las regulaba de una forma más genérica, contemplando con ello diferentes grupos de SC tales como derivados de indol, de indazol, etc.

Sin embargo, de junio de 2021 a julio de 2022, se reportaron variaciones en la estructura de estos SC no observadas hasta la fecha, coincidiendo con el mencionado cambio legislativo en China. Concretamente 20 de los 23 nuevos cannabinoides detectados en Europa en ese periodo no estarían “cubiertos” por la ley aprobada en mayo de 2021 por la Comisión Nacional China de Control de Narcóticos.

Estos nuevos SC “atípicos” incluyen, derivados de naftaleno (A-PONASA), el grupo denominado “OXIZID” (basados en un núcleo de indol, pero modificado mediante la unión de éste a un grupo cetona) o el CUMYL-TsINACA, en el que un grupo sulfonilo se une al nitrógeno perteneciente a un núcleo de indazol (32). Este mismo fenómeno ya se observó, aunque en menor medida, cuando Alemania aprobó su ley de análogos.

Es más, en los últimos años se encuentra en auge el mercado de otro tipo de cannabinoides, que por obtenerse a partir de productos derivados del Cannabis directamente (de la marihuana esencialmente), se han denominado cannabinoides “semisintéticos” (SSC por sus siglas en inglés).

Son en este caso estructuras muy parecidas a la de los cannabinoides naturales conocidos, como el propio Tetrahidrocannabinol (THC), y al igual que algunos

de los cannabinoides sintéticos no estarían actualmente fiscalizados, incluso considerando algunas legislaciones basadas en estructuras químicas genéricas.

Es el caso del HHC (hexahidrocannabinol), descrito por primera vez hace décadas, y que puede incluso encontrarse en cantidades traza en algunos casos en el cannabis de forma natural. En los últimos años se ha obtenido mediante calentamiento del Cannabis, seguido de una simple hidrogenación del THC contenido en el mismo. Apenas existen estudios, si bien estos le atribuyen efecto psicoactivo, aunque algo menor que el del THC, lo que ha dado lugar a que a día de hoy se encuentre en “monitorización intensiva” por parte del EMCDDA (33).

A partir del propio HHC se han obtenido otros compuestos ya descritos en incautaciones como el HHC-O-acetato o el HHC-P (también llamado hexahidrocanabiforol), éste último obtenido mediante una modificación de la estructura por sustitución de la cadena alquílica inicial del HHC, un pentilo, por un heptilo.

Si bien los cannabinoides sintéticos, en general, no son considerados sustancias de tipo alucinógeno, la problemática de tipo legal descrita es potencialmente extrapolable a cualquier NPS que pueda surgir en los próximos años, incluidos los propios alucinógenos sintéticos (**Figura 14**).

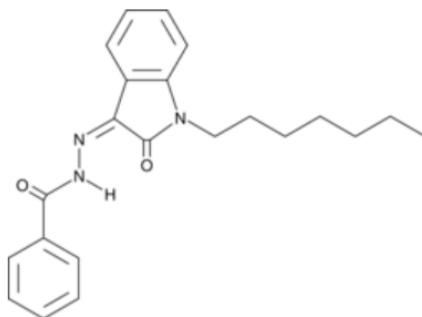


Figura 14. Estructura química del BZO-HEPOXIZID, ejemplo de cannabinoide sintético descrito en los últimos años y que introduce algunas modificaciones en su estructura química que le permitirían estar exento de algunas leyes estatales, incluso aquellas basadas en estructuras químicas genéricas.

Finalmente cabe mencionar que actualmente existe en varios países un debate sobre la legalización de algunos alucinógenos de origen natural.

Esto está ocurriendo especialmente en el caso de los “hongos mágicos” (hongos del género *Psilocybe*). En California existe en la actualidad un proyecto de ley para su despenalización.

Generalmente este tipo de proyectos se sustentan sobre la base de que podrían emplearse en determinados casos para el tratamiento de ciertas patologías, por ejemplo, procesos depresivos o ansiedad. En algunos países su comercialización está prohibida, pero en cambio se pueden vender determinados productos relacionados, como es el caso de las “trufas mágicas” (que es el esclerocio del hongo *Psilocybe*).

En definitiva, hoy en día existe un fuerte debate en lo referido a los diferentes aspectos planteados, por lo que las futuras modificaciones y planteamientos legislativos dependerá en buena medida de los datos y estudios, tanto de tipo epidemiológico como toxicológico, que se recaben al respecto y que serán determinantes en las decisiones que tomen las autoridades competentes en esta materia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tanaka R, Kawamura M, Hakamatsuka T, Kikura-Hanajiri R. Identification of LSD Derivatives, 1cP-LSD, MIPLA and 1B-LSD in Illegal Products as Paper Sheet. *Yakugaku Zasshi*. 2020;140(11): 1405-1413.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. UNODC: Guías de métodos recomendados de análisis de drogas. [Internet] [consultado 15 May 2023], Disponible en [http:// www.unodc.org](http://www.unodc.org)
3. European Network of Forensic Science Institutes. ENFSI Drug Working Group: Guías de recomendaciones - Manuales de Buenas prácticas. [Internet] [consultado 15 May 2023], Disponible en [http:// www.enfsi.eu](http://www.enfsi.eu)
4. Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs. SWGDRUG: Guías de recomendaciones de análisis de drogas. [Internet] [consultado 16 May 2023], Disponible en [http:// www.swgdrug.org](http://www.swgdrug.org)
5. Erowid, [Internet] [consultado 16 May 2023], Disponible en [http:// www.erowid.org](http://www.erowid.org)
6. Lambert, Joseph B., and Eugene P. Mazzola. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy : An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods. Upper Saddle River, N.J: Pearson Education, 2004.
7. Hays, Patrick A. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) methods for determining the purity of reference drug standards and illicit forensic drug seizures. *Journal of forensic sciences*. 2005; 50(6): 1342-1360
8. Frison, G., Zancanaro, F., Frasson, S., Quadretti, L., Agnati, M., Vlassich, F., Gagliardi, G., Salerno, T. M. G., Donato, P., & Mondello, L. Analytical Characterization of 3-MeO-PCP and 3-MMC in Seized Products and Biosamples: The Role of LC-HRAM-Orbitrap-MS and Solid Deposition GC-FTIR. *Frontiers in chemistry*, [Internet] 2021 [consultado 20 May 2023] 8(618339). Disponible en <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.618339>
9. European Monitoring Center for Drugs and Drug Adiction. European Drug Report 2021: Trends and Developments. Lisboa: EMCDDA. [Internet]. [Consultado 11 Nov

- 2023]. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en
10. Salas-Wright CP, Hodges JC, Hai AH, Alsolami A, Vaughn MG. Toward a typology of hallucinogen users in the United States, *Drug and Alcohol Dependence*, 2021; 229 (Part B): 109139.
 11. European Monitoring Center for Drugs and Drug Adiction. European Drug Report 2023. Trend and Developments. Lisboa: EMCDDA. [Internet]. [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en
 12. National Institute on Drug Abuse. Psychedelic and Dissociative Drugs . Baltimore (USA): NIDA. [Internet]. [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/research-topics/psychedelic-dissociative-drugs#what-are>
 13. European Monitoring Center for Drugs and Drug Adiction. Hallucinogenic mushrooms drug profile. Lisboa: EMCDDA. [Internet]. [Consultado 11 Nov 2023]. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/hallucinogenic-mushrooms_en
 14. Gill JR. Practical Toxicology for the Forensic Pathologist. En: Tsokos M, editor. Forensic Pathology Reviews Vol 2 Forensic Pathology Reviews. Berlín: Springer Science & Business Media, 2004. p. 243-26.
 15. Massano M, Incardona C , Gerace E, Negri P, Alladio E, Salomone A, Vincenti M. Development and validation of a UHPLC-HRMS-QTOF method for the detection of 132 New Psychoactive Substances and synthetic opioids, including fentanyl, in Dried Blood Spots, *Talanta*; 2022 (241): 123265
 16. Guerra-Doce E, Rihueté-Herrada C, Micó R et al. Direct evidence of the use of multiple drugs in Bronze Age Menorca (Western Mediterranean) from human hair analysis, *Sci Rep*. 2023; 13: 4782
 17. Lesne E, Muñoz-Bartual M, Esteve-Turrillas FA. Determination of synthetic hallucinogens in oral fluids by microextraction by packed sorbent and liquid chromatography–tandem mass spectrometry, *Anal Bioanal Chem*. 2023; 415: 3607- 3617
 18. Rengarajan A, Mullins ME. How often do false-positive phencyclidine urine screens occur with use of common medications?, *Clin Toxicol*. 2013; 51(6):493-6
 19. Fan SY, Zang CZ, Shih PH, Ko YC, Hsu YH, Lin MC, Tseng SH, Wang DY. Simultaneous LC-MS/MS screening for multiple phenethylamine-type conventional drugs and new psychoactive substances in urine, *Forensic Science International*. 2021;325: 110884
 20. Dolder PC, Liechti ME, Rentsch KM. Development and validation of an LC-MS/MS method to quantify lysergic acid diethylamide (LSD), iso-LSD, 2-oxo-3-hydroxy-LSD, and nor-LSD and identify novel metabolites in plasma samples in a controlled clinical trial, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2018; 32.2: e22265
 21. del Mar Ramirez Fernandez M, Laloup M, Wood M, De Boeck G, Lopez-Rivadulla M, Wallemacq P, Samyn N. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous analysis of multiple hallucinogens, chlorpheniramine, ketamine, ritalinic acid, and metabolites, in urine, *J Anal Toxicol*. 2007; 31(8):497-504

22. Caspar AT, Kollas AB, Maurer HH, Meyer MR. Development of a quantitative approach in blood plasma for low-dosed hallucinogens and opioids using LC-high resolution mass spectrometry, *Talanta*. 2018; 176: 635-645
23. Naciones Unidas. Convenio sobre sustancias Psicotrópicas; 1971 Ene 11- Feb 21. Viena. 1971
24. Naciones Unidas. Convención sobre sustancias Estupefacientes; 1961 Ene 24-Mar 25. Nueva York. 1961
25. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. JIFE [Internet] [consultado 21 May 2023], Disponible en [http:// www.incb.org](http://www.incb.org)
26. Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación. Boletín Oficial del Estado, número 274, (16 de noviembre de 1977)
27. European Monitoring Center for Drugs and Drug Adiction. Report on the risk assessment of 2C-I, 2C-T-2 and 2C-T-7 in the framework of the joint action on new synthetic drug. Lisboa: EMCDDA. [Internet]. [Consultado 24 de mayo de 2023]. Disponible en https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessments/2C-I-2C-T-2-2C-T-7_en
28. Orden SND/136/2023, de 17 de febrero, por la que se incluyen nuevas sustancias en el anexo I del Real Decreto 2829/1977 , de 6 de octubre por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación. Boletín Oficial del Estado, numero 42, (18 de febrero de 2023).
29. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. JIFE: Lista de precursores y sustancias químicas utilizados frecuentemente en la fabricación ilícita de estupefacientes y sustancias sicotrópicas sometidos a fiscalización internacional, [Internet] [consultado 21 May 2023], Disponible en [http:// unis.unvienna.org/unis/uploads/documents/2023-INCB/INCB_precursors_report-Spanish.pdf](http://unis.unvienna.org/unis/uploads/documents/2023-INCB/INCB_precursors_report-Spanish.pdf)
30. Agencia Mundial antidopaje. El código mundial antidopaje, estándar internacional, la lista de prohibiciones. Montreal: AMA. [Internet] [Consultado 29 de mayo de 2023]. Disponible en [http:// www.wada-ama.org](http://www.wada-ama.org)
31. European Monitoring Center for Drugs and Drug Adiction. New psychoactive substances in Europe: legislation and prosecution-current challenges and solutions Lisboa: EMCDDA. [Internet]. [Consultado 2 de junio de 2023]. Disponible en https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eurojust/nps-legislation-and-prosecution_en
32. Andrews, R., Jorge, R., Christie, R., Gallegos, A. . From JWH-018 to OXIZIDS: Structural evolution of synthetic cannabinoids in the European Union from 2008 to present day. *Drug testing and analysis*. 2023; 15(4): 378–387.
33. European Monitoring Center for Drugs and Drug Adiction. Hexahydrocannabinol (HHC) and related substances. Lisboa: EMCDDA. [Internet]. [Consultado 12 de noviembre de 2023]. Disponible en [https:// www.emcdda.europa.eu](https://www.emcdda.europa.eu)

CAPÍTULO 3

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO CLÍNICO

Victoria Vega Toribio
Marina Parra Robert
Bernardino González de la Presa
María Rodríguez García

1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo a la definición de la OMS, “una droga en medicina es toda sustancia con potencial para prevenir o curar una enfermedad o aumentar la salud física o mental”. Desde un punto de vista más amplio una droga es toda sustancia, terapéutica o no, que introducida en el organismo por cualquier vía, es capaz de actuar sobre el sistema nervioso central del individuo hasta provocar en él una alteración física o intelectual, la experimentación de nuevas sensaciones o la modificación de su estado psíquico. Atendiendo a su estatus legal, las drogas se pueden clasificar en legales (alcohol, tabaco) o bien ilegales o ilícitas (cannabis, cocaína, anfetaminas, etc.). Son sustancias con una mediana masa molecular, que alcanzan concentraciones bajas en los especímenes biológicos y cuya presencia en el organismo no es fisiológica.

El consumo de drogas está asociado a cuadros clínicos físicos y conductuales caracterizados por tolerancia y dependencia, y constituye una problemática social, sanitaria y de salud pública. Desde el punto de vista sanitario el uso de drogas de abuso conlleva urgencias hospitalarias, enfermedades infecciosas asociadas a su uso, tratamientos derivados tanto directamente de su consumo como de su deshabituación, y una importante morbilidad y mortalidad. Debido a todo esto, el análisis de drogas de abuso en el laboratorio es fundamental en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes consu-

midores de estas sustancias. Estos análisis pueden ayudar a descartar la implicación de dichas drogas en trastornos clínicos, en los casos de intoxicaciones o sobredosis, en el seguimiento de tratamientos de deshabituación, ante la sospecha de sumisión química asociada a un acto delictivo o posible agresión sexual, en los casos de sospecha de posible intoxicación a terceros (embarazo, lactancia, población pediátrica), a nivel de seguridad vial, controles laborales, medicina legal, medicina deportiva, etc. Por todo ello, las drogas de abuso se miden en diversos ámbitos como son el laboratorio clínico, de medicina forense, de medicina laboral, de medicina deportiva, etc.

El presente capítulo se centra en la medición de drogas de abuso en el campo del laboratorio clínico. En el laboratorio clínico estas sustancias se miden básicamente en dos contextos:

- En los servicios de urgencias médicos en casos de sobredosis o intoxicaciones, que requieren intervenciones médicas orientadas a mantener las constantes vitales del paciente y a la posible administración de antídotos (benzodiazepinas, opiáceos, etc). En este campo la NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) recomienda que el tiempo de respuesta de estos análisis toxicológicos en un laboratorio de urgencias sea inferior a 1 hora. En la urgencia hospitalaria estos análisis se deben realizar en las siguientes situaciones:
 - ◇ Cuando haya que asistir a pacientes con síntomas de sobredosis.
 - ◇ Cuando haya necesidad de realizar un parte judicial.

- En el laboratorio de rutina en el seguimiento del tratamiento de las adicciones para conocer la presencia o ausencia de la sustancia con el fin de controlar el posible consumo de la misma.

1.1. Cartera de prestaciones: Qué drogas se deben medir

Existen muchas sustancias alucinógenas que pueden producir intoxicaciones. El laboratorio clínico debe definir la cartera de servicios seleccionando de entre todas estas sustancias cuáles se deben medir dependiendo del tipo de institución, la gestión del paciente y la finalidad de los análisis. Por tanto, el laboratorio deberá establecer cuáles son los análisis disponibles, los tiempos de respuesta, las reacciones cruzadas y la forma de contacto con los clínicos para consultas de los resultados. Por otra parte, los médicos clínicos deben informar al laboratorio de los cambios de patrones de consumo (drogas de diseño, etc.) y de la conveniencia de nuevos análisis que no estén disponibles en el menú actual.

Hay dos factores que van a ser determinantes a la hora de establecer la cartera de servicios y son:

- La prevalencia de consumo que presenta cada una de estas sustancias en el área geográfica de cobertura del laboratorio. Una baja prevalencia del consumo de la droga desaconseja su medición debido a la poca validez que tendrían los resultados positivos (falsos positivos). Así por ejemplo la NCCLS incluye en su listado de drogas a medir la fenciclidina y el propoxifeno, drogas cuya prevalencia de uso en Norteamérica no tiene por qué extrapolarse a Europa. A este respecto el observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías (EMCDDA- European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction), actualmente denominada EUDA (European Union Drug Agency), presentó en el año 2022 un informe sobre la situación del consumo de drogas ilícitas en Europa basado en datos recogidos en 29 países. En él se muestra que el 29,4% de los adultos entre 15 y 65 años (83,4 millones) habían consumido alguna vez una sustancia ilegal con mayor prevalencia en los hombres. La droga más consumida sigue siendo el cannabis (22 millones de adultos europeos) y a continuación, está la cocaína (3,5 millones), seguida del MDMA (2,6 millones) y las anfetaminas (2 millones). Los datos de consumo en España son parecidos a los que muestra el informe europeo y así según la encuesta EDADES del 2022, las drogas ilícitas más consumidas en los últimos 12 meses en España por la población entre 15 y 64 años son el cannabis (10,6 %), seguido de la cocaína (2,4 %), MDMA (0,8 %) y anfetaminas (0,6 %). Esta misma encuesta muestra que el 1,9 % de la población informó haber consumido alguna vez en su vida nuevas sustancias psicoactivas. Por otro lado, la heroína sigue siendo la principal droga relacionada con las consecuencias sanitarias y sociales más graves, así como las infecciones relacionadas con las drogas. Otro buen indicador de cuál es el consumo de drogas de abuso en un área puede ser las urgencias hospitalarias derivadas de su consumo. Según el Plan Nacional sobre Drogas, en 2016 de todas las urgencias relacionadas con el consumo de drogas ha sido la cocaína la droga más frecuentemente notificada como causante de la sintomatología toxicológica, seguida del cannabis.
- Los recursos con los que cuenta el laboratorio. Teniendo en cuenta las limitaciones tecnológicas de la mayoría de los laboratorios clínicos, generalmente no es posible realizar un análisis completo de todas las sustancias que pueden dar lugar a intoxicaciones.

En cualquier caso, no está justificado que un laboratorio clínico mantenga una oferta analítica que después resulte irrelevante para el tratamiento clínico de los pacientes. En la **Tabla 1** aparece un listado de drogas de abuso que en nuestro ámbito geográfico se deberían medir teniendo en cuenta los dos factores mencionados.

Tabla 1. Drogas que se deberían medir en nuestro ámbito geográfico

Anfetaminas
Benzodiazepinas
Cannabinoides
Cocaína y metabolitos
Metadona
Opiáceos

1.2 Métodos de medición de drogas de abuso en orina en el laboratorio clínico

El desarrollo de la toxicología clínica ha ido parejo al del laboratorio de toxicología. La medición de las drogas de abuso o sus metabolitos es fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes intoxicados o de los consumidores habituales de estas sustancias. En el campo del laboratorio clínico de toxicología existen básicamente dos tipos de procedimientos de medida (1):

- Los utilizados en procesos de cribado: son generalmente procedimientos de inmunoanálisis que usan como espécimen la orina. Los resultados se expresan de forma cualitativa como POSITIVOS o NEGATIVOS dependiendo de que sean superiores o inferiores al valor discriminante usado, aunque en ciertos casos, como en el seguimiento de pacientes en programas de deshabituación, se pueden expresar también de forma semicuantitativa.
- Los utilizados en procesos confirmatorios: son procedimientos de medida más complejos basados en la cromatografía de gases o líquida y en la espectrometría de masas. Es decir, son procedimientos que combinan la capacidad de separación que presenta la cromatografía con la sensibilidad y capacidad selectiva del detector de masas.

1.3. Interpretación de los resultados de las pruebas de drogas de abuso: factores que influyen en la fase preanalítica

Es frecuente que tanto el motivo de la petición de un análisis como la interpretación de los resultados de las pruebas toxicológicas por los clínicos sean incorrectos. Muchos procedimientos de cribado (inmunoanálisis) presentan impor-

tantes limitaciones analíticas sobre todo en relación a su especificidad analítica y a su límite de detección, limitaciones que pueden dar lugar a resultados falsos positivos y negativos. Es por tanto necesario que los médicos clínicos que solicitan estas pruebas conozcan estas limitaciones para no cometer errores de interpretación que conduzcan a decisiones inadecuadas.

El que un resultado de una medición de drogas de abuso sea POSITIVO o NEGATIVO dependerá fundamentalmente del valor discriminante usado en el procedimiento, pero también de otros factores que pueden ocurrir en las distintas fases del proceso de medida.

La fase preanalítica es aquella en la que se produce la obtención, transporte y almacenamiento de las muestras previa a su análisis. Existen múltiples factores que pueden producir variabilidad en esta fase entre los que están la cinética de la droga, la dosis consumida, la vía de administración, el tiempo transcurrido desde la administración, la frecuencia de su consumo, la variabilidad interindividual, el pH de la orina o la diuresis del paciente, entre otros. El conocimiento de la toxicocinética de la sustancia de interés ayudará a establecer qué tipo de muestra usar, cuándo obtener las muestras y qué compuestos medir ya que en algunos casos se deberá medir la sustancia inalterada y en otras sus metabolitos.

A continuación, se describen una serie de factores que ocurren durante la fase preanalítica y que pueden afectar a estas mediciones ya se usen procedimientos de cribado o confirmatorios.

1.3.1 Tipo de muestra

Aunque la sangre, el cabello, la saliva, el sudor, las uñas y el meconio son tipos de especímenes que se pueden utilizar en el análisis de drogas de abuso, el espécimen más usado en el laboratorio clínico es la orina.

La sangre se considera el tipo de espécimen más útil para el análisis cuantitativo ya que sus concentraciones aumentan rápidamente tras el consumo, lo que conlleva que pueden ser determinadas después de su ingesta y antes de su metabolismo y/o filtración, es decir, indican un consumo reciente. Además, permite establecer una correlación entre los resultados de los análisis y la clínica del paciente. No obstante, sus concentraciones son generalmente muy bajas y la matriz es compleja, factores ambos que resultan inconvenientes a la hora de su medición si no se tiene la instrumentación adecuada.

La saliva se ha convertido en los últimos años en una alternativa para la detección de las drogas de abuso y sustancias psicoactivas en el laboratorio clínico. Su

obtención es no invasiva, es una muestra de difícil adulteración y resulta útil para conocer el consumo reciente de estas sustancias. Además, tiene algunas ventajas respecto a la orina como son la mejor correlación con la concentración sanguínea y la posibilidad de obtener muestras sin comprometer la intimidad de los sujetos a los que se realiza el análisis. También permite la detección de un consumo muy reciente de drogas tomadas oralmente como la marihuana debido a los restos que permanecen en la cavidad bucal. Sin embargo, la ventana de detección es más reducida que la orina, la cantidad de muestra que se obtiene es más pequeña, las concentraciones de estos compuestos son generalmente más bajas y el compuesto a analizar es para muchas sustancias la propia droga consumida, no sus metabolitos, mientras que la mayoría de inmunoanálisis desarrollados por la industria del diagnóstico *in vitro* están diseñados para detectar los metabolitos de las drogas.

El análisis en cabello de estas sustancias está creciendo en interés ya que es una matriz estable que permite detectar las drogas durante semanas o meses, datar la fecha del consumo y está menos afectada por la adulteración. La principal desventaja es que la preparación de la muestra es larga y tediosa. Su uso tiene interés sobre todo en el campo de la medicina forense.

Por tanto, la orina es el tipo de muestra más utilizada en los laboratorios de toxicología clínica para el análisis de drogas de abuso ya que proporciona un método no invasivo, de fácil disponibilidad, tiempos de detección del compuesto largos y que permiten, en algunos casos, detectar tanto la droga como sus metabolitos. No obstante, el uso de la orina como muestra tiene el inconveniente, a diferencia de la sangre, de que no permite establecer una correlación entre los resultados de los análisis y la clínica del paciente. Tampoco existe frecuentemente una relación entre la concentración hallada en la orina y la concentración en sangre ni existe correlación con la dosis tomada. Además, existen múltiples factores que influyen en la concentración de la droga en orina como son la eliminación renal, el pH, la diuresis, etc. Por otro lado, debido al carácter privado de la obtención de la muestra, resulta más fácil de manipular.

1.3.2 Adulteración de la muestra

Cuando se realizan análisis de drogas de abuso en orina es importante descartar la manipulación de la muestra de orina. Esta manipulación se puede hacer mediante adulteración, sustitución o dilución de la muestra y puede dar lugar a resultados falsos negativos. En el laboratorio de urgencias no es muy frecuente que esto ocurra, pero es un factor a tener en cuenta en el laboratorio de rutina y se debe descartar sobre todo si los análisis se hacen para el seguimiento del consumo de los pacientes. La apariencia, color, temperatura, densidad, concentración de creatinina y pH son características que informan si la orina ha sido manipulada. La concentración de creatinina urinaria debería ser superior a 20 mg/dL ya que cuando es inferior a 20 mg/dL se puede considerar que la orina

ha estado diluida, mientras que se considera que concentraciones menores de 5 mg/dL son incompatibles con una orina humana. El pH de la orina deberá estar entre 4 y 9 y la densidad de la misma ser superior a 1,003. Existen equipos de reactivos que permiten el análisis de las muestras de orina para establecer si han sido manipuladas o no, en las que además de las magnitudes mencionadas se puede medir la presencia de ciertos compuestos como el glutaraldehído y los nitritos.

La cadena de custodia y la documentación que se requiere es un elemento esencial en el análisis de drogas a nivel forense y de control laboral. Es un proceso tedioso y complicado de implantar y en el laboratorio clínico solo se debería establecer con el objeto de evitar adulteraciones cuando así se crea oportuno y especialmente si las mediciones tienen implicaciones legales.

1.3.3 Periodo ventana, momento de la toma de la muestra

Cuando se mide la concentración de drogas de abuso en orina es necesario tener en cuenta cuál es el periodo ventana de la droga para una correcta interpretación de los resultados. Este periodo ventana indica el periodo de tiempo en el que usualmente es posible detectar la droga en orina tras el consumo de la misma.

Para establecer el periodo ventana de una droga en orina se deben tener en cuenta las características farmacocinéticas propias de la droga de abuso (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), el tipo de consumo realizado (vía de administración, dosis, patrón de consumo, tiempo desde la última ingesta) y los factores inherentes al paciente (masa corporal, pH urinario, concentración de la orina, presencia de insuficiencia renal o hepática, etc.). En general, el tiempo medio de detección está entre 1-3 días, siendo el principal factor que determina esta ventana de detección el punto de corte establecido en el procedimiento. Aunque el momento de obtención de la muestra debería venir marcado por este periodo ventana, no siempre se puede controlar adecuadamente el mismo en el campo de la toxicología clínica, especialmente cuando estos análisis están relacionados con la urgencia médica. En la **Tabla 2** aparece una información orientativa del periodo ventana en el que se pueden detectar diferentes tipos de drogas en orina tras su consumo.

Tabla 2. Tiempo de detección de diversas drogas en orina.

Droga	Tiempo de detección
Anfetamina	
	2-3 días
Benzodiazepinas*	
Vida media larga	15 días
Vida media intermedia	10 días
Vida media corta	2 días
Cocaína y metabolitos	
Cocaína	<1 día
Benzoilecgonina	5 días
Cannabinoides	
Uso puntual	3 días
Uso moderado (4veces/semana)	5 días
Uso elevado (diario)	10 días
Uso crónico	30 días
Metadona	
	7 días
Ketamina	
	2 días
Opiáceos y metabolitos	
6-MAM**	1 día
Morfina, Heroína y Codeína	3 días

*El periodo de detección en el laboratorio de las benzodiazepinas varía entre 2-15 días según la vida media de la benzodiazepina.

**La 6-monoacetil morfina (6-MAM) es el principal metabolito de la heroína, es patognomónico de su consumo y se detecta sólo durante las primeras 24-36 horas tras el consumo de heroína.

1.3.4 Metabolismo del paciente

Existen dos factores que afectan al metabolismo del paciente y que pueden influir en la interpretación de los resultados de los análisis de drogas de abuso y son la posible presencia de polimorfismos genéticos y la de inductores enzimáticos.

Así, por ejemplo, para la metadona una de las principales vías metabólicas de eliminación es a través de una desmetilación en la que interviene como enzima más importante el citocromo P450 3A4 (CYP 3A4). En este caso el metabolismo de esta enzima puede verse afectado por:

- Polimorfismos producidos por causas genéticas: han sido descritos polimorfismos genéticos para el CYP 3A4 que aceleran el metabolismo de la metadona dando lugar a lo que se denomina “individuos metabolizadores rápidos”.
- Inductores enzimáticos del citocromo P450 como la carbamazepina, fenobarbital, fenitoína o rifampicina.

Estos dos factores pueden disminuir de manera rápida y significativa las concentraciones de metadona en orina tras su consumo llegando a producir falsos negativos. Por este motivo en algunos laboratorios se mide su principal metabolito, el EDDP.

2. PROCEDIMIENTO DE CRIBADO

Los procedimientos de cribado son el primer paso en la detección de estas sustancias en los especímenes biológicos. Los inmunoanálisis son los procedimientos más usados en el cribado de las drogas de abuso porque son procedimientos sencillos, baratos y frecuentemente permiten su incorporación en analizadores automáticos. Además, son métodos rápidos que permiten cumplir con los tiempos de respuesta establecidos en el laboratorio de urgencias (2).

Un inmunoanálisis es un procedimiento que se basa en la utilización de anticuerpos específicos para la sustancia que se quiere medir, ya sea esta la droga de abuso o su metabolito. Los inmunoanálisis usados en el campo del cribado de drogas de abuso son usualmente métodos de tipo *homogéneo competitivo*. Son *competitivos* porque tanto el antígeno marcado (Ag^*) contenido en el reactivo como el analito sin marcar (Ag) de la muestra compiten por una cantidad limitada de anticuerpo presente en el reactivo (Ab). Son *homogéneos* porque no se requieren la separación de la unión $Ab-Ag^*$ del Ag^* libre, lo cual permite que estos procedimientos sean más rápidos. Dependiendo de la natu-

raleza del marcado y del mecanismo de reacción que se usa para medirlo, se pueden encontrar diferentes tipos de inmunoanálisis entre los que destacan (3).

- El inmunoanálisis dirigido por enzimas clónicas (cloned enzyme donor immunoassay, CEDIA).
- El inmunoanálisis enzimático (enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT).
- El inmunoanálisis de polarización de fluorescencia (fluorescence polarization immunoassay, FPIA).
- El inmunoanálisis de interacción cinética de micropartículas en solución (kinetic interaction of microparticles in a solution, KIMS).
- Los procedimientos inmunoturbidimétricos y los de radioinmunoanálisis (RIA).

También existen procedimientos inmunocromatográficos de cribado, frecuentemente incorporados en analizadores de POCT (point of care testing), que facilitan que estos análisis se puedan realizar de manera inmediata en el punto de obtención de la muestra (análisis al pie del paciente).

El principal inconveniente del uso de procedimientos inmunoquímicos son las interferencias analíticas que pueden producirse. Existen distintos tipos de interferencias las más usuales son las producidas por la ingesta de fármacos que tienen una analogía estructural con la sustancia que se desea medir. Estas interferencias pueden causar falsos positivos en estos procedimientos. Muchos medicamentos producen interferencias en estas pruebas de laboratorio, aunque normalmente no son detectadas por la ausencia de información sobre la medicación del paciente. Las interferencias pueden ser *in vitro* (analíticas) siendo específicas para ciertas metodologías e *in vivo* (efecto biológico). Algunos ejemplos de este tipo de interferencias son la rifampicina y quinolonas en algunos procedimientos de medida de opiáceos; verapamilo, doxilamina y clorpromazina con la metadona, algunos AINEs e inhibidores de la bomba de protones en el cannabis, y la pseudoefedrina o la ranitidina en las anfetaminas. La ingesta de determinados productos alimentarios puede dar lugar también a falsos positivos, como se produce con los alimentos que incluyen semillas de amapola en los opiáceos. La comisión de metrología de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio tiene publicado un procedimiento para la detección de interferencias exógenas.

Contrariamente a lo que ocurre con la detección de las interferencias endógenas causadas por la hemólisis, ictericia y lipemia, en las interferencias exógenas frecuentemente es el médico solicitante del análisis el primero que las detecta. Por tanto, es muy importante la colaboración del médico peticionario y que este aporte la máxima información posible al analista para que el labora-

torio pueda colaborar en la interpretación del resultado. Esta información podrá contener indicios de la posible droga consumida, la medicación administrada al paciente, o el tiempo transcurrido desde la ingesta de la droga.

2.1. Procedimientos de cribado: Factores que influyen en la fase analítica

2.1.1 Valor discriminante de los procedimientos

Los procedimientos de cribado se informan normalmente de forma cualitativa. Para ello estos procedimientos utilizan un calibrador que posee la concentración que ha sido establecida como punto de corte o valor discriminante (5). El valor discriminante es el factor que tiene más repercusión en el resultado de una medición cualitativa.

El valor discriminante corresponde a la concentración de la sustancia de abuso, o de su metabolito, a partir de la cual el resultado se considera positivo o negativo. Por tanto, la concentración del calibrador determinará su especificidad y sensibilidad diagnóstica y así un valor de corte más bajo indicará generalmente mayor sensibilidad diagnóstica y menor especificidad. A diferencia de otras pruebas de laboratorio clínico este valor discriminante no se establece teniendo en cuenta la detectabilidad (límite de detección) del procedimiento ya que estos procedimientos son normalmente suficientemente sensibles como para detectar concentraciones de la droga por debajo del punto de corte que utiliza el procedimiento.

El valor discriminante se establece teniendo en cuenta que el objetivo de un método de cribado es obtener la mayor sensibilidad posible con la menor pérdida de especificidad ya que su propósito es confirmar los negativos. En este punto es necesario indicar que no existen actualmente valores discriminantes de consenso en el laboratorio clínico para estas pruebas y que estos van a depender de la finalidad que tenga la medición de estas sustancias. Desafortunadamente, en el laboratorio clínico muchas empresas de diagnóstico *in vitro* recomiendan para el uso clínico, valores discriminantes que han sido publicados por distintas agencias como el National Institute of Drug Of Abuse (NIDA) o la Substance Abuse & Mental Health Services Administration (SAMHSA) y que son adecuados para su uso en el campo de la medicina laboral. Los altos valores discriminantes provenientes de la medicina laboral pueden ser necesarios en el control laboral para minimizar el porcentaje de falsos positivos pero su uso en el laboratorio clínico puede ocasionar falsos negativos. Por tanto, cuando se analizan muestras clínicas se debería optimizar la elección de estos valores

discriminantes en función de la sensibilidad y especificidad deseada para los diferentes procedimientos.

Un resultado positivo en orina indica presencia y consumo de la droga en cuestión, pero esto no significa necesariamente una contribución al cuadro clínico o una intoxicación en el momento de la toma de muestra. Por otra parte, un valor negativo no indica necesariamente ausencia de la droga en la muestra, si no que esta es inferior a la concentración del valor discriminante.

Este concepto de valor discriminante, lógicamente se aplica también en los procedimientos de confirmación. Se recomienda que los valores discriminantes de las pruebas confirmatorias sean inferiores a los de las pruebas de cribado (inmunoanálisis).

2.1.2 Reactividad cruzada, selectividad analítica

Conocer la *reactividad cruzada* de un inmunoanálisis es muy importante para la correcta interpretación de los resultados obtenidos con él (4). La reactividad cruzada depende de la selectividad (especificidad analítica) del procedimiento usado y se expresa con la siguiente fórmula:

$$\text{Reactividad cruzada sustancia(\%)} = \frac{\text{Concentración del calibrador}}{\text{Concentración de la sustancia capaz de dar positivo}} \cdot 100$$

Es característico de los inmunoanálisis poseer una alta sensibilidad, pero una baja especificidad diagnóstica que es producida por la reactividad cruzada de los anticuerpos con sustancias que a pesar de que no se desean medir, tienen parecida estructura química a la sustancia objeto de medición y dan positivos en estos análisis.

Se debe tener en cuenta esto especialmente cuando se está ante procedimientos que son capaces de detectar grupos de sustancias como son los procedimientos para medir opiáceos o los procedimientos para medir anfetaminas. En estos casos, frecuentemente, estos procedimientos usan anticuerpos con una deliberada inespecificidad analítica para reconocer las diversas especies químicas de estas familias de sustancias. La especificidad de un anticuerpo variará dentro de una familia de compuestos de una droga y a pesar de que se utilice un solo punto de corte, cada droga individualmente dentro de esta familia requerirá de una concentración diferente en la orina para permitir que el resultado del análisis sea positivo. Conocer la reactividad cruzada de cada

compuesto de una misma familia de drogas es de especial importancia cuando se interpretan estos resultados. En estos casos los procedimientos de inmunoanálisis no identificarán sustancias en concreto y es importante valorar los siguientes puntos:

- Cuál es la sustancia con la que se calibró el procedimiento (reactividad del 100%) y su concentración en el calibrador.
- Cuál es la reactividad cruzada del compuesto que se sospecha que contiene la muestra (si se tiene esta información) con respecto a la de dicho calibrador.

Así, compuestos con una reactividad cruzada superior a 100 %, darán positivo con concentraciones más bajas que las del punto de corte, mientras que compuestos con reactividades cruzadas inferiores a 100 % darán positivo únicamente con concentraciones superiores a las del punto de corte.

Por otro lado, ciertos anticuerpos pueden reaccionar de forma cruzada con otras medicaciones o sus metabolitos que no pertenecen a la familia de drogas que se quiere detectar produciendo resultados falsos positivos. Los fabricantes de los inmunoanálisis proporcionan datos de reactividad cruzada para algunas de las drogas incluidas en la familia de drogas objeto de medición, así como la de compuestos relacionados estructuralmente. También informan las concentraciones de una droga necesarias para dar positivo en el análisis teniendo en cuenta la concentración del calibrador (punto de corte) y la sustancia utilizada como calibrador.

A continuación, se describe cómo afecta esta reactividad cruzada a diversos procedimientos.

2.1.2.1 Anfetaminas

De entre todos los compuestos medidos en el laboratorio clínico son las anfetaminas las que presentan más falsos positivos debido a la existencia de múltiples fármacos con una analogía estructural con estas.

En la **Tabla 3** aparecen la reactividad cruzada y las concentraciones capaces de dar positivo, informadas por el fabricante de un reactivo, para diversos compuestos de la familia de las anfetaminas (obsérvese que la reactividad cruzada de la sustancia con la que se calibró, d-metanfetamina, es lógicamente del 100%).

En la **Tabla 4** aparecen la reactividad cruzada y las concentraciones capaces de dar positivo, de compuestos de estructura similar a las anfetaminas para

Tabla 3. Reactividad cruzada de diversas anfetaminas y concentraciones a las que el procedimiento CEDIA Anfetaminas Thermo es capaz de dar positivo cuando se calibra con d-metanfetamina a 1000 µg/L*

Compuesto	% Reactividad cruzada	Concentración capaz de dar positivo (µg/L)
d-anfetamina	100	1000
d,l-anfetamina	91	1100
l-anfetamina	1	100000
d-metanfetamina	100	1000
d,l-metanfetamina	77	1300
3,4-Metilenedioxianfetamina (MDA)	111	900
3,4-Metilenedioximetanaanfetamina (MDMA)	200	500
3,4-Metilenedioxietilaanfetamina (MDEA)	166	600
p-metoxianfetamina (PMA)	24	4200
p-metoximetanfetamina (PMMA)	100	1000

*Datos obtenidos del IFU del procedimiento CEDIA Anfetaminas Thermo

Tabla 4. Reactividad cruzada de diversas sustancias y concentraciones a las que dan falsos positivos para el procedimiento CEDIA Anfetaminas Thermo cuando se calibra con d-metanfetamina a 1000 µg/L *

Compuesto	% Reactividad cruzada	Concentración capaz de dar positivo (µg/L)
Benzodioxazolybutamina (BDB)	77	1300
Bupropion	5,5	18000
l-Ephedrina	0,5	200000
Fenfluramina	33	3000
Mebeverina	33	3000
N-metilbenzodioxo-zolibutanamina (MBDB)	111	900
3,4 Methylenedioxipyrovalerona (MPDV)	0,8	125000
Mephedrona	0,8	125000
Phenmetrazina	40	2500
B-Phenylethylamina	10	10000

*Datos obtenidos del IFU del procedimiento CEDIA Anfetaminas Thermo

un procedimiento de inmunoanálisis de las anfetaminas. Cuando en una muestra para un compuesto se supera la concentración indicada en esta tabla, este puede dar lugar a un falso positivo.

Así, por ejemplo, si consideramos este método de anfetaminas con un punto de corte de 1000 µg/L establecido con un calibrador de metanfetamina y el porcentaje de reactividad cruzada para la mebeverina (33%), una muestra con una concentración superior a 3000 µg/L de esta sustancia podría dar lugar a un falso positivo.

2.1.2.2 Benzodiacepinas

Los procedimientos de benzodiacepinas en orina están más frecuentemente afectados por falsos negativos, pero a veces también pueden sufrir falsos positivos. Así el Efavirenz usado en el tratamiento de pacientes con VIH ha mostrado interferencias por falsos positivos para ciertos procedimientos de benzodiacepinas en orina.

La aparición de falsos negativos en las benzodiacepinas es debido a que los anticuerpos de los procedimientos van dirigidos contra el compuesto original o bien contra alguno de sus metabolitos no esterificados en la orina (oxazepam). Estos falsos negativos son debido o que en muchas ocasiones el compuesto original no se excreta por la orina o bien porque muchos de sus metabolitos se excretan en forma conjugada (glucuronidos de lorazepam, de oxazepam, de temazepam, de alprazolam...) procedentes de la segunda fase de su metabolización hepática. Algunos de estos compuestos glucuronizados tienen una reactividad cruzada muy baja con los anticuerpos del procedimiento por lo que en estos casos no se pueden detectar y esto puede dar lugar a falsos negativos.

Además, recientemente, han aparecido nuevos fármacos benzodiazepínicos que no se metabolizan a oxazepam. En la **Tabla 5** aparece un listado con la reactividad cruzada de un procedimiento para medir benzodiacepinas. Obsérvese que en la mayoría de los compuestos glucuronizados la reactividad cruzada es muy baja.

Tabla 5. Reactividad cruzada de diversas benzodizepinas y concentraciones a las que el procedimiento da positivo cuando se calibra con lormetazepan a 200 µg/L*

Compuesto	% Reactividad cruzada	Concentración capaz de dar positivo (µg/L)
Alprazolam	307	65
Bromacepam	31	630
Clobazan	77	260
Clonacepam	34	580
Cloracepato	80	250
Diacepam	285	70
Flunitracepam	142	140
Hidroxialprazolam	200	100
Hidroxialprazolam glucurónido de	181	110
Loracepam	33	600
Loracepam glucurónido de	<1	>20000
Midazolam	153	130
Nitratepam	62	320
Oxacepam	80	250
Oxacepam glucurónido de	<0,4	>50000
Temacepam	143	140
Temacepam glucurónido de	3	6900
Tetracepam	285	70

*Datos obtenidos del IFU del procedimiento CEDIA Anfetaminas Thermo

2.1.2.3 Cannabinoides

En el cannabis se encuentran distintos principios activos siendo el principal compuesto psicoactivo el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), que está presente en concentraciones crecientes en las tres formas de consumo más habituales de estas sustancias: marihuana, hachís y aceite de hachís. Los cannabinoides se absorben de manera rápida y eficaz tanto por inhalación como a través del tracto gastrointestinal y se metabolizan de manera casi completa a nivel hepático. Estos compuestos tienen una gran liposolubilidad que hace que se distribuyan en el tejido adiposo desde donde se va liberando lentamente al plasma y de ahí su prolongada ventana de análisis. Entre un 65 y 80% se elimina a través de las heces y el resto en la orina fundamentalmente como ácido 11-nor- Δ^9 -THC-9-carboxílico que es el compuesto contra el que van dirigidos los anticuerpos de los inmunoanálisis usados. Sin embargo, los cannabinoides sintéticos como el *Spice* son actualmente indetectables con los procedimientos para medir THC usados en los laboratorios clínicos. Esto es debido a que son sustancias con una estructura química diferente a los THC y que por tanto no reaccionan con el anticuerpo de este reactivo dando resultados analíticos negativos. En estos momentos existen ya inmunoanálisis (EIAs) en el mercado con los que se pueden medir compuestos de esta familia de sustancias de forma específica. La prevalencia futura del consumo de estas drogas en nuestro entorno decidirá si esta prueba se debería incorporar a los catálogos de prestaciones de los laboratorios clínicos.

2.1.2.4 Cocaína

La reactividad cruzada es una característica procedimiento-dependiente. Así, por ejemplo, los inmunoanálisis para medir cocaína generalmente detectan la presencia de su principal metabolito, la bezoilecgonina, y no son capaces de medir la propia cocaína. No obstante, como se aprecia en la **Tabla 6** existen algunos procedimientos que son capaces de medir tanto la cocaína como alguno de sus metabolitos. Esta información es muy útil para una adecuada interpretación de los resultados, por ejemplo, ante la sospecha de intentos de adulteración de las muestras en programas de deshabituación.

Tabla 6. Reactividad cruzada de diversas inmunoanálisis para la cocaína y sus principales metabolitos cuando los procedimientos se calibran con benzoilecgonina a 300 µg/L*

Procedimiento	Compuesto	% Reactividad cruzada	Concentración capaz de dar positivo (µg/L)
Cocaína EMIT Siemens	Benzoilecgonina	100	300
	Ecgonina	4	7000
	Ecgonina metil ester	-	-
	Cocaína	<1	40000
Cocaína CEDIA Thermo	Benzoilecgonina	100	300
	Ecgonina	0	>200000
	Ecgonina metil ester	0	>200000
	Cocaína	53	560
Cocaína KIMS Roche	Benzoilecgonina	100	300
	Ecgonina	-	-
	Ecgonina metil ester	0,3	100000
	Cocaína	0,3	100000

*Datos obtenidos de los IFU de los fabricantes

2.1.2.5 Metadona

La metadona es un fármaco que se usa en pacientes en programas de deshabituación a los opiáceos. Es una sustancia con un metabolismo hepático y que presenta un periodo ventana en orina habitualmente entre 2-5 días. Existen procedimientos que miden la droga (metadona), otros su metabolito (EDDP) y algunos ambos compuestos. En aquellos procedimientos que miden solo la droga es posible la aparición de falsos negativos en los denominados metabolizadores rápidos, es decir pacientes en los que el sistema que metaboliza este fármaco es más activo de lo normal, ya sea por causas genéticas o bien inducido por fármacos. Se recomienda el uso del procedimiento de EDDP en estos metabolizadores rápidos o bien en caso de sospecha de desvío fraudulento de metadona en los programas de deshabituación. En las **figuras 1-3** aparecen el comportamiento esperable de ambos procedimientos en un paciente normal, en un metabolizador rápido y en un paciente con sospecha de desvío fraudulento de metadona (manipulada la orina mediante *spiking* de metadona).

TÍPICO PACIENTE DE METADONA

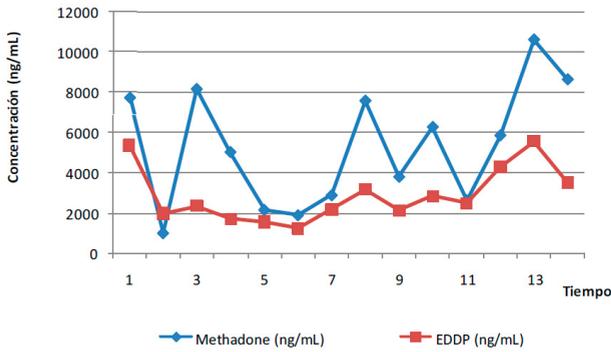


Figura 1. Concentraciones de metadona y EDDP (metabolito) en un paciente normal.

DESVÍO FRAUDULENTO

Probable "Spiker" de Metadona

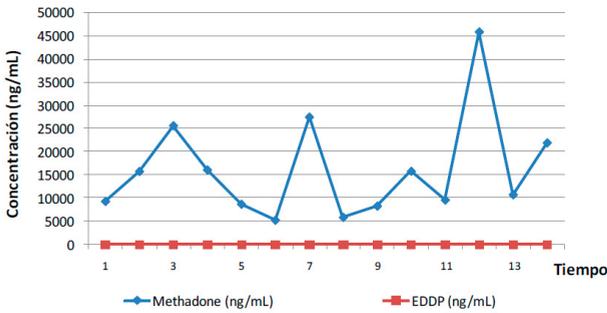


Figura 2. Concentraciones de metadona y EDDP (metabolito) en un paciente con desvío fraudulento (manipulada la orina mediante *spiking* de metadona)

METABOLIZADORES RÁPIDOS

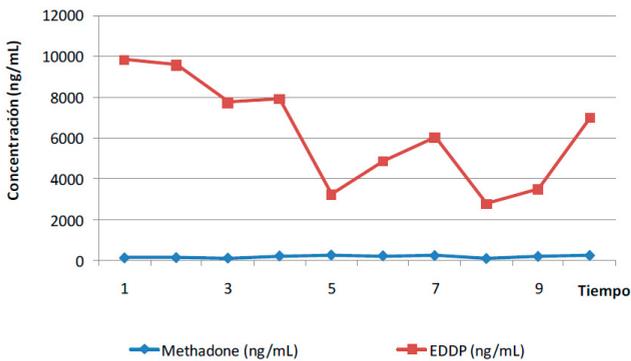


Figura 3. Concentraciones de metadona y EDDP (metabolito) en un paciente metabolizador rápido.

2.1.2.6 Opiáceos

Los análisis de *opiáceos* son a menudo también una fuente de confusión dado que parte de los médicos clínicos esperan que estos análisis den positivo ante la presencia de cualquier miembro de la familia de los *opioides*. La realidad es que los anticuerpos de estos procedimientos están dirigidos contra la morfina no esterificada y tienen grados variables de reacción cruzada frente a la codeína, la 6-monoacetilmorfina (metabolito de la heroína) y los metabolitos esterificados. Teniendo en cuenta que tanto la codeína como la heroína (**Figura 4**) metabolizan a morfina estos procedimientos detectan estas tres sustancias.

Los opiáceos semisintéticos como la buprenorfina, la oxicodona o la hidrocodona tienen una estructura similar a la morfina por lo que en general presentan una cierta reactividad cruzada con los procedimientos para medir opiáceos en orina y pueden dar lugar en determinadas ocasiones a “falsos positivos”. Es importante destacar los falsos positivos producidos por la buprenorfina, ya que este medicamento es comúnmente administrado en la terapia con agonistas de opiáceos para tratar a los pacientes dependientes de opioides. Estos falsos positivos se pueden producir también al revés, es decir que procedimientos específicos por inmunoanálisis para medir buprenorfina pueden dar falsos positivos por consumo de morfina, codeína y metadona.

Se ha demostrado también la reactividad cruzada de la naloxona con ciertos inmunoanálisis de opiáceos, hallazgo que es de particular importancia ya que la mayoría de los pacientes con sospecha de sobredosis de opiáceos son tratados con naloxona.

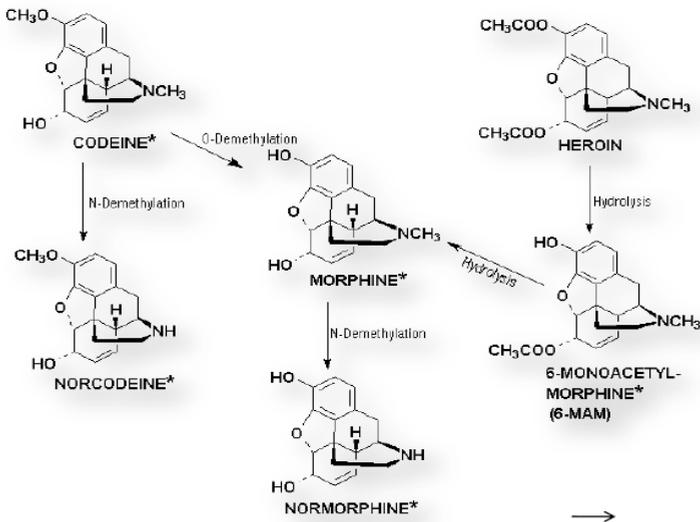


Figura 4. Metabolismo de los opiáceos.

2.1.3 Procedimientos de cribado: Factores que influyen en la fase postanalítica

Esta fase comprende todos los procesos que tienen lugar entre el momento en que se ha obtenido el resultado hasta que este llega al médico solicitante. Existen diversos factores que se producen en esta fase y que pueden tener influencia en la interpretación de los resultados. Para evitarlos el profesional de laboratorio debe conocer las limitaciones de la metodología usada y asegurarse de que el médico que ha hecho la petición también las conoce (6).

Como ya se ha comentado, para los métodos de cribado los resultados normalmente se expresan de forma cualitativa como POSITIVO (si el resultado obtenido es superior al del calibrador usado como valor discriminante) o NEGATIVO (si el resultado obtenido está por debajo de dicho valor). No obstante, POSITIVO o NEGATIVO no debe interpretarse automáticamente como equivalente a presencia o ausencia de la droga en la muestra. Tampoco una muestra POSITIVA para una droga indica necesariamente intoxicación ya que la frecuente persistencia de metabolitos de drogas de abuso en la orina hace que su hallazgo en una muestra pueda ser casual y sin relación con el cuadro clínico ni con el manejo del enfermo pudiendo en ciertos casos llegar a ser un elemento de confusión. Por otro lado, una muestra NEGATIVA tampoco asegura siempre la ausencia de la droga en la misma, especialmente cuando se usan valores discriminantes muy altos. Un informe de laboratorio adecuado debería proporcionar la máxima información posible que evite estos posibles errores interpretativos del mismo.

Los resultados de cribado de drogas por inmunoanálisis proporcionan escasa o nula información sobre la concentración de la droga, no diferencian entre concentraciones terapéuticas y de sobredosis, ni entre consumo reciente o pasado, y además no informan de la droga/fármaco concreto causante de la intoxicación o sintomatología asociada. Por todo ello cuando se miden estos compuestos en el laboratorio clínico y para facilitar una adecuada interpretación del informe de laboratorio, este debería recoger por lo menos la siguiente información:

- El procedimiento usado: EMIT, CEDIA, KIMS...
- La sustancia con la que se calibró y la concentración del calibrador.
- Una indicación de que en caso de resultado Positivo este es presuntivo y que si se considera necesario se debería confirmar.
- Un informe con las sustancias que es capaz de detectar.
- Una información adicional de aquellas sustancias que no es capaz de detectar o especiales circunstancias que pueden dar lugar a falsos negativos.

Los resultados positivos obtenidos por inmunoanálisis deben considerarse sólo resultados presuntivos y como tal debe indicarse en el informe de labo-

ratorio ya que la reactividad cruzada puede dar lugar a falsos positivos. Estos resultados requieren, en determinados contextos clínico-legales (muestras con implicaciones legales, resultados discrepantes...), de una confirmación mediante un análisis posterior con otra metodología más específica. En el laboratorio clínico se recomienda que no se realicen los análisis confirmatorios de forma rutinaria.

Existen procedimientos que pueden detectar múltiples sustancias como son los de las anfetaminas, opiáceos y benzodiacepinas. Se recomienda que el laboratorio clínico facilite una lista con las reacciones cruzadas más importantes de cada procedimiento cada vez que se aporte un resultado positivo para que el médico clínico pueda interpretar adecuadamente los resultados. Cuando el número de sustancias que el procedimiento puede detectar es limitado (por ejemplo, en los procedimientos de opiáceos) se puede incluir un listado de estas sustancias en el informe de laboratorio.

Ejemplo:

<i>Magnitud</i>	<i>Resultado</i>
Uri—Opiáceos; c.arb. (EMIT)	Positivo

Valor de corte 300 ug/L de morfina. El procedimiento detecta **morfina, codeína o heroína**. Resultado presuntivo obtenido por inmunoanálisis. Para descartar interferencias se aconseja que en caso necesario se realice un confirmatorio.

En caso de que no se pueda hacer esto sistemáticamente en todos los positivos, es conveniente que los médicos clínicos que tienen que interpretar estos resultados tengan un listado de estas sustancias actualizado que haya sido proporcionado por el laboratorio.

Aunque el principal problema asociado a los inmunoanálisis son los falsos positivos en algunos procedimientos en determinadas circunstancias se pueden producir también falsos negativos. En estos casos los resultados negativos, por ejemplo, en este caso para las benzodiacepinas, deberían venir acompañados de un comentario explicativo de esta circunstancia.

Ejemplo:

<i>Magnitud</i>	<i>Resultado</i>
Uri—Benzodiazepinas; c.arb. (EMIT)	Negativo

Valor de corte 200 ug//L de lormetazepam. No excluye presencia de benzodiazepinas con alto grado de glucuronización.

Asimismo, cuando el resultado es negativo conviene notificar por escrito que esto no significa ausencia de todo tipo de droga de abuso.

3. ANÁLISIS CONFIRMATORIO DE DROGAS DE ABUSO

El laboratorio clínico de toxicología requiere de la utilización de técnicas basadas en la cromatografía y espectrometría de masas (MS) para la confirmación de drogas de abuso en muestras biológicas de pacientes. Algunas de las técnicas cromatográficas basadas en la MS son la cromatografía de gases – espectrometría de masas (GC-MS) y la cromatografía líquida (LC) acoplada a tándem masas (LC-MS/MS) o acoplada a espectrometría de alta resolución (LC-HRMS) (7-9).

Las técnicas basadas en la MS se emplean en segunda línea, después de realizar un cribado previo por inmunoanálisis o inmunocromatografía, cuando estos resultados son positivos y se requiere confirmación analítica y/o cuantificación, cuando se precisa identificar la droga de abuso responsable de la intoxicación, o bien cuando interesa ampliar la búsqueda con otras drogas de abuso no incluidas en el cribado previo.

La cromatografía permite la separación de los distintos analitos de interés que están presentes en una muestra biológica y la espectrometría de masas posibilita la identificación de las drogas de abuso gracias a la obtención de un patrón de fragmentación específico y único, el espectro de masas, el cual consta de los fragmentos de relación masa/carga (m/z) y de la abundancia de ellos característica para cada molécula. La cuantificación de las drogas de abuso de interés se debe hacer mediante la utilización de una curva de calibración de los patrones analíticos junto con sus análogos deuterados como patrones internos.

Las técnicas cromatográficas acopladas a MS son altamente sensibles y específicas, y poseen una elevada resolución. Estas permiten la detección de un amplio abanico de moléculas que no están disponibles por métodos comerciales

de inmunoanálisis y posibilitan la determinación simultánea de varios analitos (drogas de abuso y/o metabolitos).

Sin embargo, los métodos basados en la MS presentan una serie de limitaciones tales como el coste elevado, el mayor tiempo requerido en el análisis, la necesidad de tratamiento de las muestras antes de su procesamiento (extracción, dilución, precipitación de proteínas, etc.), y el requerimiento de personal cualificado tanto para la implementación metodológica como para el análisis y la interpretación de los resultados.

3.1 Cromatografía de gases – espectrometría de masas

La cromatografía de gases (GC, *Gas Chromatography*) es una técnica de separación de los componentes de una muestra, los cuales se distribuyen entre la fase estacionaria (columna cromatográfica) y la fase móvil (gas inerte, por ejemplo, helio). La GC requiere de temperaturas elevadas en la columna, normalmente en gradientes, para facilitar la elución de los analitos de interés de la muestra. Las muestras en estado líquido son inyectadas en el cromatógrafo, donde serán volatilizadas por la elevada temperatura del inyector. Los componentes de la muestra en estado vapor se desplazan en el gas inerte a través de la columna cromatográfica hasta su separación, eluyendo de la columna en diferentes momentos, lo cual determina el tiempo de retención de cada compuesto. Los analitos de una muestra son detectados por el detector dando lugar a un cromatograma, que representa la abundancia de cada compuesto respecto al tiempo de retención al que eluyen. Los detectores más utilizados en la GC son el detector de ionización de llama (FID), el detector de captura de electrones (ECD) o el espectrómetro de masas (MS).

La espectrometría de masas (MS, *Mass Spectrometry*) permite la identificación inequívoca de los analitos. Instrumentalmente la MS consta de cuatro etapas básicas: la introducción de la muestra, la ionización en la fuente de iones, la separación y análisis de los iones moleculares y fragmentos iónicos en función de la relación masa/carga (m/z) en el analizador de masas y, por último, la obtención del espectro de masas correspondiente de cada analito o sustancia en el detector. En el espectro de masas de una sustancia se representa la abundancia relativa de los fragmentos iónicos respecto a la relación m/z .

En el caso de la GC acoplada a MS, el espectrómetro de masas consta de sistemas de ionización que difieren de los utilizados en la cromatografía líquida (LC). En la GC-MS se puede utilizar las siguientes fuentes de ionización: ionización por impacto electrónico (EI) e ionización química (CI). La EI es una de las fuentes de ionización más utilizadas y consiste en el bombardeo de un haz de electrones de elevada energía que chocan con las moléculas provocando a la

vez su ionización y fragmentación. La ionización por EI se trata de una fuente dura y produce una mayor fragmentación del analito mostrando sus fragmentos iónicos, a diferencia de la CI, que utiliza el bombardeo de un gas reactivo con electrones, la cual es una fuente más blanda y produce una menor fragmentación, obteniendo información sobre la masa molecular de los analitos. En cuanto a los analizadores de masas existen, entre otros, los siguientes tipos: cuadrupolo (Q), tiempo de vuelo (TOF), trampa de iones (IT), Orbitrap, etc. En el ámbito de la toxicología, uno de los analizadores de masas más utilizados es el cuadrupolo, GC-MS.

En las aplicaciones de GC-MS con un cuadrupolo como analizador de masas, se suele trabajar en dos modos: *full scan* y SIM (*Single Ion Monitoring*). El modo *full scan* realiza un barrido de masas en un determinado intervalo de m/z y se utiliza cuando se quiere realizar un cribado no dirigido de drogas de abuso, es decir, detectar cualquier droga/metabolito/fármaco presente en la muestra del paciente. En cambio, en el modo SIM se seleccionan unas masas determinadas del compuesto de interés a detectar y esto permite aumentar la sensibilidad del método. En modo SIM solo detectaremos aquellas drogas, metabolitos o fármacos que se fragmentan en las m/z seleccionadas.

A nivel analítico, el análisis confirmatorio de drogas por GC-MS requiere de la extracción y/o concentración de las drogas de interés en la muestra mediante una extracción en fase sólida o extracción líquido-líquido. En función de la matriz biológica utilizada, pueden ser necesarios otros tipos de pretratamiento de la muestra, como la precipitación de las proteínas en el análisis de muestras de sangre o la hidrólisis de los conjugados glucuronizados en las muestras de orina. Es importante la desglucuronización de la orina para aquellas drogas que presenten un metabolismo con elevado grado de glucuronización, como son los opiáceos, la escopolamina, el cannabis o las benzodiazepinas.

A diferencia de la cromatografía líquida, la GC-MS requiere que los analitos de interés sean compuestos volátiles y térmicamente estables, y para ello es necesario un proceso de derivatización del extracto previo a su inyección (10). La derivatización permite disminuir la polaridad y aumentar la volatilidad de las moléculas y a la vez mejorar las características cromatográficas. Para ello se utilizan mayoritariamente reactivos de silylación o acilación. Los reactivos de silylación sustituyen el hidrógeno activo de un grupo funcional polar por un grupo trimetilsililo (u otro grupo sililo) no polar. Por otro lado, los reactivos de acilación convierten los hidrógenos activos en ésteres o amidas dando lugar a derivados trifluoroacetilo o perfluoroacetilo, entre otros.

En el laboratorio clínico de toxicología, una vez realizado el cribado de drogas por inmunoanálisis o inmunocromatografía en la orina del paciente, la

confirmación o cribado ampliado de drogas de abuso en orina mediante GC-MS consiste en una primera fase de hidrólisis de la orina, seguida de la extracción de las drogas (extracción líquida o en fase sólida), la derivatización del extracto y la inyección en el GC. En cada muestra se añade un patrón interno (sustancia no presente en la orina, por ejemplo Proadifen, o bien el patrón deuterado de la droga de interés) para comprobar la recuperación durante la extracción. Además, en cada serie analítica se procesa un control de calidad interno para verificar la correcta identificación de las drogas y, por lo tanto, el correcto procesamiento de las muestras de la serie analítica.

La identificación de la droga de abuso o metabolito de interés por GC-MS se hace evaluando el tiempo de retención característico por comparación con el patrón (variará con las condiciones cromatográficas del método) y el espectro de masas particular de la droga/metabolito. Los espectros de masas obtenidos por GC-MS dependerán del derivatizador utilizado, dando lugar a derivados con grupos trimetilsililo, ter-butilsililo, perfluoroacetilo, trifluoroacetilo, etc. En la **Figura 5** se muestra el espectro de masas del derivado trisfluoroacetilo de la metanfetamina, mediante GC-MS con una fuente de ionización de impacto electrónico. Existen bibliotecas de espectros de masas que permiten la identificación directa del analito o droga de interés (derivatizada o no) a través del software del GC-MS. Algunas de ellas son la biblioteca NIST (*National Institute of Standards and Technology*) o la biblioteca SWGDRUG (*Scientific Working Group for the Analysis of Seized Drugs*). Las bibliotecas de espectros son útiles en modo *full scan* para el análisis no dirigido de drogas de abuso y permiten detectar drogas no incluidas en nuestro protocolo toxicológico. En especial, las bibliotecas de espectros pueden ayudar a identificar nuevas sustancias psicoactivas (NPS o New Psychoactive Substances) como feniletilaminas y catinonas sintéticas que aparecen constantemente en el mercado con variaciones estructurales y que no son detectables por los métodos habituales de cribado.

La utilización de GC-MS en el laboratorio clínico de toxicología permite también cuantificar las drogas de abuso. Para ello es importante utilizar el patrón deuterado de cada droga y realizar una curva de calibración de diferentes concentraciones, en el intervalo de concentraciones comunes de consumo/intoxicación de la droga de interés.

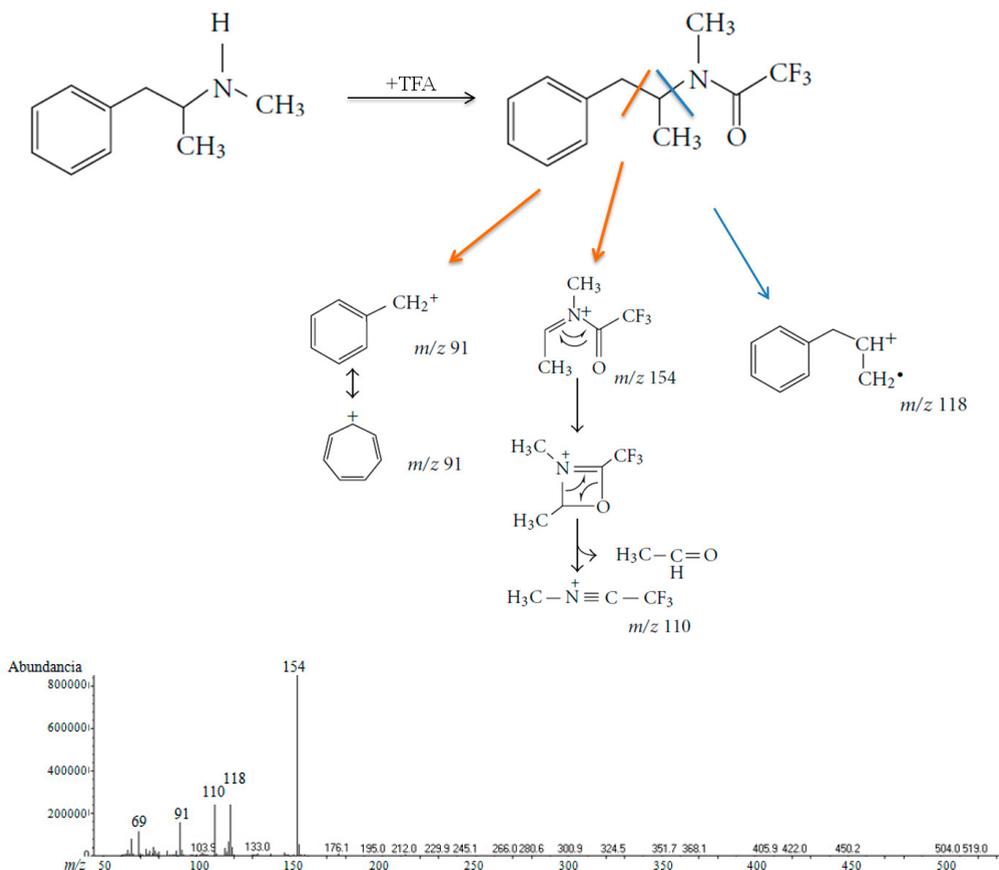


Figura 5. Patrón de fragmentación del derivado trifluoroacetilo de la metanfetamina y su espectro de masas correspondiente. Adaptación de Kumazawa *et al.*

3.2 Cromatografía líquida – espectrometría de masas

La cromatografía líquida de alta resolución acoplada a la espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es una potente herramienta que combina el poder de la separación de la cromatografía líquida con la determinación de la masa molecular del espectrómetro de masas (11-13). Es una técnica analítica que permite el análisis de mezclas de compuestos polares, poco volátiles y/o termolábiles. En los laboratorios clínicos ha habido un gran interés por ella en los últimos años ya que esta técnica ofrece una especificidad superior a los inmunoanálisis o a la cromatografía líquida convencional con otro tipo de detectores como UV/V o fluorescencia para moléculas de bajo peso molecular y tiene un mejor rendimiento que la cromatografía de gases con espectrometría de masas.

La cromatografía líquida permite la separación de los analitos de una muestra en función de la distribución de los componentes entre dos fases, la fase móvil líquida y la fase estacionaria sólida (empaquetada en una columna). La interacción entre la fase móvil y la fase estacionaria son claves en la separación. Existe diversos mecanismos de separación, pero el más utilizado en el ámbito clínico, es la cromatografía líquida en fase reversa donde la fase estacionaria es apolar (cadenas hidrocarbonadas) y la fase móvil es polar con mezclas de disolventes de distinta fuerza como acetonitrilo:agua o metanol:agua y a la que se adicionan distintos modificadores, como el ácido fórmico o el acetato de amonio, que facilitan la retención, mejoran la separación o la forma de los picos cromatográficos.

La espectrometría de masas es una técnica analítica que permite la diferenciación de los compuestos en función de su relación masa-carga (m/z). En la LC-MS/MS, el espectrómetro de masas en tándem consta de dos analizadores (cuadrupolos) que actúan como filtro de iones en función de la relación masa-carga separados de una celda de colisión que permite la fragmentación de las moléculas. Las celdas de colisión más utilizadas son el hexapolo, el octapolo u otros sistemas más actuales como el T-Wave. La detección con un analizador triple cuadrupolo consiste en un ion precursor, que es seleccionado en el primer cuadrupolo, el cual pasa a través de la celda de colisión, colisiona con moléculas de un gas inerte como el argón o nitrógeno, y se produce la fragmentación en uno o varios iones (iones producto), dependiendo de la estructura química del ion precursor. Los iones producto formados pasan al segundo cuadrupolo donde se selecciona uno de ellos, el cual llegará al detector.

Existen varias maneras de trabajar con el espectrómetro de masas en tándem en la LC-MS/MS: modo MS, MS/MS o MRM. En el modo MS, donde se trabaja con un solo cuadrupolo, permite hacer un barrido completo de iones en un determinado rango m/z (*full scan*) y en el modo *Selected Ion Monitoring* (SIM) se selecciona un ion de m/z determinada. En el modo MS/MS se puede trabajar de diferentes formas, como el barrido de los iones productos al fragmentar una determinada m/z , barrido de los iones precursores, búsqueda de pérdidas neutras o trabajar en modo SRM o MRM (*Selective o Multiple Reaction Monitoring*). El modo MRM permite una alta sensibilidad (disminuye el ruido de fondo por la ausencia de respuesta del resto de compuestos presentes en la matriz), buena selectividad (diferencia el analito de interés del resto de compuestos de la muestra, e incluso permite diferenciar analitos isobáricos) y gran especificidad (permite adquirir varias transiciones ion precursor>ion producto del compuesto de interés).

El acoplamiento de un espectrómetro de masas a un sistema de cromatografía líquida fue una aportación tecnológica importante ya que aportaba algunas ventajas respecto la GC. Una de ellas era la transformación de moléculas de solución acuosa a fase gaseosa sin que se produjera degradación térmica y otra aportación de la LC-MS consistía en eliminar la gran cantidad de gas que se producía de la fase móvil. Durante más de 20 años se ensayaron distintas interfases que no resolvían los problemas anteriormente mencionados hasta que se solventó con la introducción de la interfase llamada ionización a presión atmosférica API (*Atmosphere Pressure Ionization*). Hay dos tipos de API, electrospray (ESI) e ionización química a presión atmosférica (APCI). La más utilizada en la LC-MS/MS es la ESI, donde los analitos disueltos en la fase móvil pasan por un capilar de acero inoxidable a presión atmosférica sometido a un alto voltaje. La corriente de líquido que fluye a través del capilar se dispersa y las moléculas del disolvente y de los analitos forman un aerosol de gotas altamente cargadas (nebulización), que son desolvatadas por una corriente de gas, generalmente nitrógeno, originando iones en fase gaseosa. La mayoría de los iones que se originan son positivos formados por la unión de dos moléculas mediante un enlace covalente con el protón, sodio, amonio y /o potasio. En el modo negativo se forman con frecuencia las moléculas desprotonadas y aductos con formiato o acetato. Estos iones positivos o negativos llegarán finalmente al detector de masas a través de unas lentes focalizadoras.

Con el acoplamiento de MS/MS, la LC-MS/MS puede detectar, identificar y cuantificar compuestos conocidos con una elevada exactitud, sensibilidad, precisión y especificidad. A pesar de las evidentes ventajas del acoplamiento LC-MS/MS como herramienta analítica en muestras de gran complejidad, no debe obviarse una limitación importante debido a la diferencia en la ionización de los analitos en el solvente y la muestra. Los distintos componentes de la matriz pueden afectar a la ionización del analito cuando coeluyen con él, provocando la supresión o exaltación de la señal. Este hecho es conocido como efecto matriz y es necesario corregirlo, minimizarlo o eliminarlo para obtener resultados satisfactorios. Una de las opciones que se utiliza para corregir el efecto matriz es la utilización de estándares internos que tienen que presentar similares características fisicoquímicas a las del analito de interés. El estándar interno ideal es el compuesto de interés marcado isotópicamente, como puede ser con ^{13}C y deuterio.

En la **Tabla 7** se muestran las principales transiciones y estándares internos de las principales drogas de interés. La interpretación de resultados de drogas por LC-MS/MS requiere, como se ha mencionado anteriormente, la identificación del ion precursor, así como de los iones formados después de su fragmentación (transiciones).

Tabla 7. Transiciones y estándares internos de drogas de especial interés.

Droga de abuso	Transición MRM	Estándar Interno
Anfetaminas	136 → 119	Anfetamina-d5
Metanfetamina	150 → 91	Metanfetamina-d5
MDMA	194 → 163	MDMA-d5
MDA	180 → 104	MDA-d5
Bromazepam	316 → 182	7-amino-clonazepam-d4
Clonazepam	316 → 270	Clonazepam-d4
Flunitrazepam	314 → 268	Flunitrazepam-d4
Nitrazepam	282 → 236	Nitrazepam-d5
Oxazepam	287 → 241	Oxazepam-d5
Lorazepam	321 → 275	Diazepam-d5
Diazepam	285 → 154	Diazepam-d5
Nordiazepam	271 → 140	Nordiazepam-d5
THC	315 → 193	THC-d3
Cocaína	304 → 182	Cocaína-d3
Metadona	310 → 265	Metadona-d3
Morfina	286 → 201	Morfina-d6

4. INTERPRETACIÓN DE POSIBLES DISCREPANCIAS CRIBADO/CONFIRMATORIO

El análisis confirmatorio de drogas en el ámbito clínico mediante métodos basados en la MS permite:

- Confirmar los resultados del cribado previo por inmunoanálisis o inmunocromatografía, o bien detectar resultados falsos positivos o falsos negativos.
- Identificar la/s droga/s de abuso responsable/s de la intoxicación.
- Cuantificar la/s droga/s de abuso de interés.
- Ampliar la búsqueda con otras drogas de abuso no incluidas en el cribado previo por inmunoanálisis/inmuncromatografía (ketamina, escopolamina, metilfenidato, opioides, catinonas sintéticas, etc.) mediante un cribado no dirigido de drogas de abuso.
- Identificar nuevas sustancias psicoactivas (NPS, *New Psychoactive Substances*) como feniletilaminas o catinonas sintéticas.
- Detectar bajas concentraciones de la droga y/o sus metabolitos.

La European Workplace Drug Testing Society y el SAMHSA establecen unas recomendaciones para los valores discriminantes de los procedimientos de cribado y de los de confirmación (14). Como se puede observar en esta tabla (**Tabla 8**) los valores discriminantes de los procedimientos de confirmación son generalmente inferiores a los del cribado. Este hecho, junto a otros que se mencionan a continuación, pueden dar lugar a ciertas discrepancias entre los resultados obtenidos en una misma muestra cuando se mide una droga con un procedimiento de cribado y con uno de confirmación.

Tabla 8. Recomendaciones de concentraciones máximas de cut-off para el análisis confirmatorio de drogas de abuso en orina según la European Workplace Drug Testing Society y SAMHSA.

Droga de abuso	Cut-off European Workplace Drug Testing Society (µg/L)	Cut-off SAMHSA (µg/L)
Anfetaminas		
Anfetamina	200	250
Metanfetamina	200	250
MDA	200	250
MDMA	200	250
Otros metabolitos de anfetaminas	200	250

Tabla 8 (cont.). Recomendaciones de concentraciones máximas de cut-off para el análisis confirmatorio de drogas de abuso en orina según la European Workplace Drug Testing Society y SAMHSA.

Droga de abuso	Cut-off European Workplace Drug Testing Society (µg/L)	Cut-off SAMHSA (µg/L)
Benzodiazepinas o sus metabolitos		
Alprazolam	100	
Bromazepam	100	
Clonazepam	100	
Diazepam	100	
Flunitrazepam	100	
Lorazepam	100	
Lormetazepam	100	
Midazolam	100	
Nitrazepam	100	
Nordiazepam	100	
Oxazepam	100	
Fenazepam	100	
Temazepam	100	
Opiáceos		
Morfina	300	2000
Codeína	300	2000
6-monoacetilmorfina	10	10
Dihidrocodeína	300	
Cannabis		
Metabolito del cannabis (THC-COOH)	15	
Cocaína		
Metabolito de Cocaína (Benzoilecgonina)	100	100

Tabla 8 (cont.). Recomendaciones de concentraciones máximas de cut-off para el análisis confirmatorio de drogas de abuso en orina según la European Workplace Drug Testing Society y SAMHSA.

Droga de abuso	Cut-off European Workplace Drug Testing Society (µg/L)	Cut-off SAMHSA (µg/L)
Metadona		
Metadona	250	
EDDP	75	
Otros		
Barbituricos	150	
Buprenorfina o metabolito	2	
LSD o metabolito	1	
Fenciclidina	25	25
Propoxifeno	300	

4.1 Cribado positivo – Confirmación positiva

La concordancia de resultado positivo entre el método de cribado y el método confirmatorio (verdadero positivo), indica la presencia en la orina de la droga o sus metabolitos. En estos casos, el análisis confirmatorio puede orientar sobre el momento del consumo de la droga, ya que si este es reciente habrá una mayor proporción de la droga inalterada, y si es antiguo, se encontrará una mayor cantidad de metabolitos. Aunque esta información pueda guiar sobre el origen de la sintomatología clínica, es decir si esta se debe a una intoxicación aguda por dicha droga, en la práctica únicamente se puede concluir que el individuo ha estado expuesto a la droga. Esto se debe a que la proporción de los distintos componentes en el análisis confirmatorio depende de otros factores, además del tiempo desde la ingesta, como son la cinética metabolizadora de cada individuo o la eficacia de la extracción analítica realizada, que puede ser diferente para cada compuesto.

Por otro lado, existen situaciones en las que la presencia de los metabolitos de la droga sirve como confirmación del consumo de la misma. Esto ocurre, por ejemplo, en tratamientos de deshabituación en los que los pacientes pueden

manipular la orina añadiendo el fármaco (droga) en cuestión. En estos casos un cribado positivo del fármaco indicaría en principio una buena adherencia al tratamiento. Sin embargo, este positivo podría deberse a que se ha añadido el fármaco inalterado fraudulentamente a la muestra (*spicking*). De esta manera la detección del metabolito por el método confirmatorio informaría de que este fármaco ha sufrido un proceso de transformación previo a su eliminación, lo cual descartaría la posibilidad de que la muestra hubiera sido adulterada.

Otra situación en la que se pueden producir este tipo de resultados es en el caso de los falsos positivos diagnósticos pero que son verdaderos positivos analíticos. Esto se produce cuando el paciente ingiere algún fármaco que contiene la droga o en la que alguno de sus metabolitos es la droga analizada, y de esta manera los resultados del cribado y del confirmatorio serán un verdadero positivo analítico, ya que hay presencia de la droga, aunque clínicamente tal vez no tengan ninguna repercusión. Por este motivo una adecuada comunicación entre el laboratorio y el médico solicitante es fundamental para la interpretación de estos resultados.

4.2 Cribado positivo – Confirmación negativa

En este caso, y cuando la droga no ha sido ingerida, estamos ante una situación de un falso positivo analítico con el método de cribado. La principal razón de esta discordancia entre las dos técnicas analíticas es la reactividad cruzada con otras sustancias en el método de cribado. A menudo, los métodos inmunológicos de cribado en los laboratorios presentan reactividad para otras sustancias de estructura similar a la droga a analizar, por lo que es importante conocer los diferentes fármacos y sustancias farmacológicamente activas que consume el paciente o que fueron administradas previamente a la recogida de la orina, así como los compuestos que presentan reactividad cruzada con el método empleado (interferencias exógenas). Además, al igual que con el resto de procedimientos analíticos, hay que tener en cuenta las posibles interferencias endógenas producidas por la hemólisis, la ictericia o la lipemia del espécimen.

Otras razones menos frecuentes de este tipo de resultados son los errores de tipo administrativo o del propio laboratorio en el que se haya producido un cruce de muestras, o bien que la muestra del confirmatorio se haya conservado en condiciones incorrectas o durante un tiempo superior al recomendado.

4.3 Cribado negativo – Confirmación negativa

Un resultado negativo tanto en el análisis de cribado como en el confirmatorio indican que la droga no ha sido consumida de forma reciente o en las cantida-

des suficientes para dar un resultado superior al del punto de corte. Se trata, en principio, de un verdadero negativo analítico ya que la droga no se puede detectar ni en el cribado ni en la confirmación. Sin embargo, existen situaciones en las que un verdadero negativo analítico no es un verdadero negativo diagnóstico y las razones más frecuentes de ello son una orina muy diluida, bien por voluntad propia del paciente o por razones clínicas o una orina adulterada. Por otro lado, también hay casos en los que el paciente ha consumido la droga de forma reciente y esta no se detecta como puede ser en casos de pacientes metabolizadores rápidos, con consumo concomitante de inductores enzimáticos o con alteraciones del pH urinario.

4.4 Cribado negativo – Confirmación positiva

Es una de las situaciones menos frecuentes en el laboratorio clínico y que no debería producirse nunca ya que el análisis de cribado está diseñado para descartar la necesidad de realizar un análisis confirmatorio en aquellas muestras que son negativas. Sin embargo, en los casos en los que, aunque el análisis de cribado haya sido negativo, se realiza el análisis confirmatorio bien por sospecha de una droga no incluida en el primer análisis, por alta sospecha clínica o por motivos legales, se puede producir esta discordancia. Esto solo se debería producir en aquellas situaciones en las cuales la concentración de la droga o metabolitos estén por debajo del punto de corte del análisis de cribado, pero que la concentración sea detectable en la prueba de confirmación que usa valores de corte más bajos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alan H. National Academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem* 2003;49:357-79.
2. González de la Presa, B. Cribado de drogas de abuso en un laboratorio de urgencias hospitalario mediante métodos de inmunoanálisis. *Toxicología clínica*. Ed Elsevier 2019.
3. George S. Position of immunological techniques in screening in clinical toxicology. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:1288-309.
4. Fisher J. Immunoassay drug screen result: easy to get, hard to interpret. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36:115-6.
5. Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, Lee KC. Clinical interpretation of urine drug tests: what clinicians need to know about urine drug screens. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 774-796.

6. Reisfiled. "False-positive" and "false-negative" test results in clinical urine drugs testing. *Bioanalysis* 2009;1:937-52.
7. Parra Robert M, Vega Toribio V. Análisis de drogas de abuso en el laboratorio clínico. Ed. Cont. Lab. Clin 2020-2021; 50: 141-156.
8. Mbughuni MM, Jannetto PJ, Langman LJ. Mass spectrometry applications for toxicology. *EJIFCC*. 2016 ; 27(4): 272–287.
9. Maurer HH. Mass Spectrometry for Research and Application in Therapeutic Drug Monitoring or Clinical and Forensic Toxicology. *Ther Drug Monit*. 2018 Aug;40(4):389–393.
10. Lin DL. Chemical derivatization for the analysis of drugs by GC-MS - A conceptual review. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2008; 16(1):1-10.
11. Rentsch KM. Knowing the unknown – State of the art of LCMS in toxicology. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2016; 84:88-93.
12. Seger C. After another decade: LC–MS/MS became routine in clinical diagnostics. *Clinical Biochemistry*. 2020; 82:2-11.
13. Himmelsbach M. 10 years of MS instrumental developments – Impact on LC–MS/MS in clinical chemistry. *Journal of Chromatography B*. 2012; 3-17
14. European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine. 2022-10. Versión 3.

CAPÍTULO 4

TRATAMIENTO EN INTOXICACIONES

Fernando Alonso Ecenarro
Guillermo Burillo Putze
Benjamín Climent Díaz
Miguel Galicia Paredes
Luis Alberto Henríquez Hernández

1. GENERALIDADES

En los pacientes con sospecha de intoxicación la metodología del abordaje inicial debe, independientemente del tóxico sospechado, priorizar la estabilización. La propuesta de prioridades de tratamiento debe seguir el ABCDE (*airway, breathing, circulation, disability, exposition*), para posteriormente según la sospecha diagnóstica concreta o el toxíndrome detectado dirigir el tratamiento concreto (1–4).

ABCDE

→ A: VÍA AÉREA

Como medida inicial se asegurará la permeabilidad de la vía aérea, realizando si es necesario, intubación orotraqueal para mantenerla estable. Es necesario evaluar el riesgo de broncoaspiración o la presencia de cuerpos extraños en la vía aérea.

→ B: RESPIRACIÓN

Se realizará una evaluación cuidadosa de los parámetros respiratorios, tanto mediante saturación periférica de oxígeno (pulsioximetría) como mediante gasometría arterial con cuantificación de la carboxihemoglobina si se sospecha intoxicación por monóxido de carbono.

Además, se realizará auscultación y palpación del tórax para descartar alteraciones.

Habitualmente se suministrará oxígeno para asegurar una adecuada oxigenación.

→ **C: CIRCULACIÓN**

Se valorará el estado hemodinámico del paciente con sospecha de intoxicación, asegurando una correcta presión arterial con adecuada perfusión periférica. Se medirá y estabilizará también la frecuencia cardíaca.

→ **D: NEUROLÓGICO**

Se realizará una exploración neurológica básica, mediante la exploración pupilar y la escala de coma de Glasgow, así como la medición de la glucemia capilar.

→ **E: EXPOSICIÓN**

Finalmente, se procederá a la exploración total del paciente para valorar lesiones cutáneas o cualquier punto de administración de un tóxico. Además, se medirá la temperatura.

2. MEDIDAS DE DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA

El tiempo tras la ingesta y el tipo de tóxico marcarán la indicación de la descontaminación digestiva ante una intoxicación aguda por vía oral. Habitualmente el límite para realizar estos procedimientos son 2 horas desde la ingesta, teniendo en cuenta algunas excepciones con un máximo de hasta 6 horas (digoxina, anti-depresivos tricíclicos, tetracíclicos y heterocíclicos, antiepilépticos, anticolinérgicos, antipsicóticos típicos y atípicos o formulaciones de liberación prolongada). Los procedimientos principales para la descontaminación digestiva son la administración de carbón activado en dosis única o repetida como método de adsorción (no indicado, por ser ineficaz, en litio, etanol, etilenglicol, hidrocarburos ni halogenados), y el lavado gástrico. Se deberán tener en cuenta las contraindicaciones de estos procedimientos, siendo de especial relevancia el alto riesgo de broncoaspiración (5,6).

El lavado gástrico en la intoxicación por alucinógenos no está indicado de rutina dada la rápida absorción gastrointestinal de estas sustancias.

3. ANTÍDOTOS

Si se sospecha, por la anamnesis, la exploración o el toxíndrome detectado, que la intoxicación se ha producido por un tóxico con antídoto disponible, se deberá valorar la administración de éste (**Tabla 1**). Además, en el caso de coma

de origen desconocido con sospecha de intoxicación se podrán administrar flumazenilo y naloxona (7). Los alucinógenos no disponen de antídotos.

Tabla 1. Principales antídotos disponibles.

Tóxico	Antídoto
Benzodiacepinas	Flumazenilo
Opioides	Naloxona
Beta bloqueantes	Glucagón
Antagonistas del calcio	Gluconato cálcico
Insecticidas organofosforados y carbamatos	Atropina
Monóxido de carbono	Oxígeno
Cianuro	Hidroxicobalamina

4. TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES MÁS HABITUALES EN LAS INTOXICACIONES POR ALUCINÓGENOS

El grupo de los alucinógenos es muy amplio, siendo muy diversas las manifestaciones clínicas, de su consumo según su intencionalidad (recreativa o autolítica), sus dosis, la vía de administración y sobre todo la sustancia implicada. A continuación, se enumeran las manifestaciones más frecuentes de forma general, proponiendo un tratamiento para las mismas, siendo el tratamiento en este grupo toxicológico principalmente sintomático.

Reacciones de pánico y flashbacks

El LSD es el tóxico prototípico que desencadena trastornos de pánico agudo, aunque la psilocibina, psilocina y la mescalina también pueden desarrollar estos efectos. Habitualmente los intoxicados presentan alucinaciones aterradoras, con ansiedad y pérdida de autocontrol. La base del tratamiento es aliviar la ansiedad del paciente, ofreciéndoles un ambiente tranquilo, orientación calmada y acompañamiento lo que habitualmente resulta suficiente. En los casos en que la ansiedad sea más grave, produciéndose agitación, se puede administrar una benzodiacepina (diazepam 5 mg vía oral o intravenosa cada hora si fuera necesario) y si no es suficiente se podría administrar haloperidol de 5 a 10 mg intravenosos o intramusculares o de 10 a 20 mg por vía oral. El grupo de las

fenotiazinas está contraindicado por asociación a resultados fatales cuando hay intoxicación concomitante por 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina o cuando existe una intoxicación anticolinérgica no sospechada inicialmente (8,9).

Habitualmente con 6-12 horas de observación es suficiente y estos pacientes no requieren hospitalización, siendo importante asegurar previo al alta la desorganización conductual y la ansiedad recomendándose mantenerse acompañado durante las siguientes 24 horas.

Se debe insistir en la necesidad de evitar situaciones estresantes los días posteriores, así como antihistamínicos y consumo de cannabis que podrían precipitar nuevamente la clínica, en especial los flashbacks.

Psicosis

La psicosis inducida por alucinógenos, habitualmente por LSD, requiere tratamiento con neurolépticos, tanto en la asistencia en un servicio de urgencias, como si la psicosis es de duración prolongada. En el caso de la psicosis inducida por cannabinoides, ésta mejora con el cese del consumo, pudiendo añadirse también neurolépticos al tratamiento (8,9).

Síntomas autonómicos

En el caso de los síntomas autonómicos, se deberá asegurar un entorno tranquilo, priorizando el tratamiento con benzodiazepinas y asegurando mediante observación el adecuado control de la taquicardia sin el desarrollo de arritmias malignas. Se deben tener en cuenta los antecedentes del paciente, evaluando la posible descompensación de otras patologías secundariamente a la intoxicación (8).

5. TRASTORNO PERCEPTIVO PERSISTENTE POR ALUCINÓGENOS (HPPD)

Actualmente no se dispone de ensayos clínicos sobre el tratamiento del trastorno perceptivo persistente por alucinógenos, recomendándose las benzodiazepinas y el haloperidol, así como la psicoterapia como principal herramienta (**Tabla 2**). Por otro lado, antipsicóticos como la risperidona o las fenotiazinas están contraindicados ya que pueden empeorar los síntomas (10-12).

Tabla 2. Tratamiento del Trastorno perceptivo persistente por alucinógenos.

Tratamiento del Trastorno perceptivo persistente por alucinógenos
Benzodiazepinas
Haloperidol
Clonidina
Carbamazepina
Psicoterapia
Modificaciones comportamentales

BIBLIOGRAFÍA

1. Rasimas JJ, Sinclair CM. Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. Crit Care Clin [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 27 de octubre de 2023];33(3):521-41
2. Holstege CP, Borek HA. Toxidromes. Crit Care Clin [Internet]. octubre de 2012 [citado 24 de julio de 2023];28(4):479-98.
3. Azharuddin S, Ogbebor O, Shuster M, Smith B, Arshad H, Cheema T. Toxicological Emergencies. Crit Care Nurs Q [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 28 de octubre de 2023];46(1):82-99.
4. Sarkar S, Bhatia G, Dhawan A. Clinical Practice Guidelines for Assessment and Management of Patients with Substance Intoxication Presenting to the Emergency Department. Indian J Psychiatry [Internet]. 2023 [citado 25 de octubre de 2023];65(2):196.
5. Nogué Xarau S. Toxicología clínica. 1.a ed. Nogué Xarau S, editor. Barcelona: Elsevier; 2019.
6. Nogué Xarau S. INTOXICACIONES AGUDAS Bases para el tratamiento en un servicio de urgencias [Internet]. 2010. 534 p.
7. Marraffa JM, Cohen V, Howland MA. Antidotes for toxicological emergencies: a practical review. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 1 de febrero de 2012 [citado 28 de octubre de 2023];69(3):199-212.
8. Leikin JB, Krantz AJ, Zell-Kanter M, Barkin RL, Hryhorczuk DO. Clinical Features and Management of Intoxication Due to Hallucinogenic Drugs. Med Toxicol Adverse Drug Exp. 1989;4(5):324-50.

9. Hardaway R, Schweitzer J, Suzuki J. Hallucinogen Use Disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 25 de octubre de 2023];25(3):489-96.
10. Christensen JA, Fipps DC, Bostwick JM. To treat or not to treat? High-potency benzodiazepine use in a case of comorbid hallucinogen persisting perception disorder and alcohol use disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1 de septiembre de 2023 [citado 27 de octubre de 2023];31(2):300-4.
11. Ford H, Fraser CL, Solly E, Clough M, Fielding J, White O, et al. Hallucinogenic Persisting Perception Disorder: A Case Series and Review of the Literature. *Front Neurol* [Internet]. 6 de mayo de 2022 [citado 27 de octubre de 2023];13.
12. Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, Montemitro C, Spano MC, Lorusso M, et al. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci* [Internet]. 1 de marzo de 2018 [citado 27 de octubre de 2023];8(3).



FINANCIADO POR



SECRETARÍA DE ESTADO
DE SANIDAD
DELEGACIÓN DEL GOBIERNO
PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS

EDITA

SOCIDROGALCOHOL

Sociedad Científica Española
de Estudios sobre el Alcohol,
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías

