



# COMPLICACIONES MÉDICAS DE LOS DERIVADOS CANNABINOIDES SINTÉTICOS

Trabajo fin de Grado  
Grado en Farmacia  
Facultad de Farmacia

Alumna: **Maite Vara Urruchua**  
Tutora: **María Salud García Gutiérrez**  
Modalidad: **Revisión bibliográfica**  
*Área de Farmacología*  
*Grado en farmacia, 2017*

## INDICE

### 0. RESUMEN

### 1 INTRODUCCIÓN

1.1 Nuevas sustancias psicoactivas.

1.2 Cannabinoides sintéticos.

1.2.1 Datos epidemiológicos.

1.2.2 Historia.

1.2.3 Comercialización y composición.

1.2.4 Detección e identificación de Spice en muestras humanas.

### 2 OBJETIVOS

### 3 MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.1 Diseño.

3.1.2 Estrategia de búsqueda.

3.1.3 Criterios de inclusión y exclusión.

3.1.4 Búsqueda de datos.

### 4 RESULTADOS

4.1.1 Número de casos recopilados y sustancias implicadas.

4.1.2 Mecanismos de acción psicótropa propuestos.

4.1.3 Metabolismo: Implicaciones clínicas y problemática de su detección en muestras biológicas.

4.1.4 Clínica.

4.1.5 Manejo terapéutico de los pacientes intoxicados.

4.1.6 Legislación.

### 5 DISCUSIÓN

### 6 CONCLUSIONES

### 7 BIBLIOGRAFÍA

## 1. RESUMEN

Las nuevas sustancias psicoactivas son un grupo emergente heterogéneo de drogas de abuso no controladas mediante la legislación vigente. Dentro de este grupo, las que aumentan de forma más significativa son los derivados sintéticos del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol( $\Delta^9$ -THC), conocidos como cannabinoides sintéticos (CS). Estos compuestos actúan sobre los receptores del sistema endocannabinoide(SEC), al igual que el  $\Delta^9$ -THC, pero con una potencia significativamente mayor, siendo capaces de inducir un gran abanico de efectos adversos y en algunos casos, incluso, la muerte.

Los CS, aparecieron por primera vez como droga recreativa a comienzos de siglo y desde entonces se han registrado numerosos ingresos en centros de emergencia de diferentes países como consecuencia de su consumo. La estructura química de estos compuestos ha evolucionado con el tiempo, con el objetivo principal de evadir la ley, y así, se ha logrado sintetizar derivados cuya potencia se ha visto incrementada. Asimismo, la falta de documentación y estudios realizados sobre la farmacología de estas sustancias, junto con la impredecibilidad de la composición de los lotes comercializados y la imposibilidad de detección mediante pruebas estandarizadas, dificultan la labor de los servicios de emergencia a la hora de detectar, identificar e instaurar un tratamiento rápido y eficaz ante una intoxicación.

En esta revisión se han estudiado los efectos adversos asociados al consumo de estas sustancias, con la finalidad de determinar un tratamiento eficaz. Para ello se ha recurrido a la literatura existente sobre la farmacología y toxicidad, la mayoría creada a partir de análisis de muestras y análisis forenses tras casos de intoxicaciones.

En conjunto, estos datos ponen de manifiesto la necesidad y la urgencia de elaborar un plan estratégico estableciendo bases para una óptima prevención y abordaje.

**Palabras clave:** cannabinoides sintéticos, toxicidad, efectos adversos, metabolismo, droga de abuso.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS)

Durante los últimos años el consumo de compuestos conocidos como nuevas sustancias psicoactivas (NPS de sus siglas en inglés: *new psychoactive substance*) ha incrementado de manera preocupante. Se trata de un grupo heterogéneo de drogas de abuso que pueden suponer un grave problema de salud pública. A pesar de ello, no están controladas en la legislación actual de ningún país(1). De las más de 739 NPS registradas en la Oficina de Naciones Unidas de Drogas y Crimen (UNODC), entre 2009 y 2016, en 106 países, los cannabinoides sintéticos (CS) son lo que aumentan de forma más significativa, representando más del 30% de todas las NPS (2) (ver Figura 1).

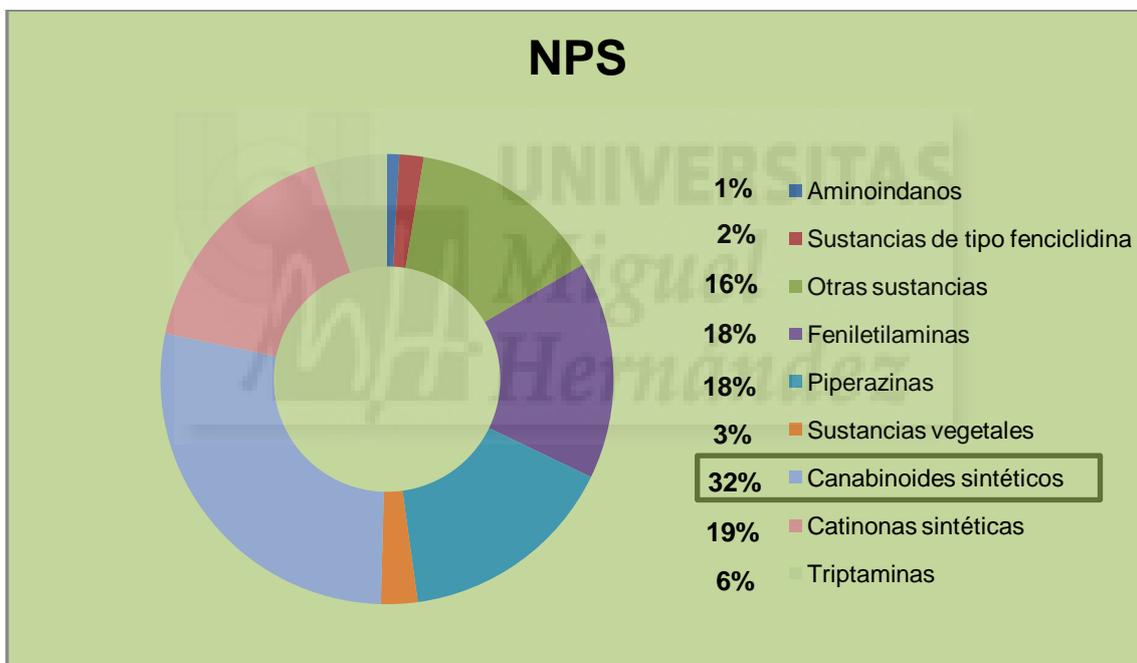


Figura 1: Proporción de NPS, Diciembre 2016 (Datos extraídos de(2)).

## **1.2 Cannabinoides sintéticos**

Los CS fueron sintetizados por primera vez a principios de 1970, tras la identificación del principal componente psicoactivo del cannabis, el  $\Delta^9$ -THC, por el Dr. Rafael Mechoulam. Estos compuestos fueron sintetizados para el estudio de sus posibles efectos terapéuticos. Sin embargo, a comienzos del 2000, pasaron de ser una herramienta de investigación a una droga de abuso a con su *debut* en el mercado ilícito (3).

Los primeros productos que contenían estas sustancias se vendían en internet o en tiendas especializadas como productos para uso no humano. El primer registro de un CS en Europa fue a finales del año 2008, cuando Alemania y Austria de forma independiente identificaron el cannabinoide sintético JWH-018, comercializado bajo el nombre de “*Spice*” y “*K2*” (4).

Actualmente, constituyen un número creciente de compuestos de los cuales apenas se conoce su farmacología, toxicología y seguridad. El uso recreacional de los CS ha aumentado notablemente en los últimos años y puede ser devastador ya que los efectos toxicológicos y las reacciones adversas no son predecibles y pueden variar con la dosis, la vía de administración, la vulnerabilidad individual y la ingesta concomitante con otras drogas.

### **1.2.1 Datos epidemiológicos**

Los patrones de consumo se han establecido siguiendo declaraciones y experiencias, utilizando como herramienta esencial los foros de internet (5, 6). Se pueden identificar algunos factores comunes indicadores de consumo, entre ellos: la menor disponibilidad de drogas ilícitas, los precios competitivos, el hecho de que los CS son difíciles de detectar en las pruebas diagnósticas y su legalidad.

Un estudio de las características motivacionales reveló que el precio, el estado legal, la disponibilidad y su falta de detección en las pruebas diagnósticas actuaron como factores determinantes para el uso de CS en comparación con otras drogas como alucinógenos, psicoestimulantes y drogas disociativas (7).

Se ha observado un aumento del uso de CS en grupos vulnerables, como los adolescentes, las personas sin hogar y los presos. También hay una mayor prevalencia, en consumidores de cannabis que se ven en la necesidad de evadir una prueba de orina. Atendiendo al sexo, el consumo es mayor en varones.

Los CS son responsables de una gran parte de los problemas relacionados con drogas en prisión en el Reino Unido y, en cierta medida, en otros países, incluidos Hungría, Letonia, Eslovenia y Suecia. El uso de CS entre reclusos es un fenómeno relativamente nuevo pero de rápida expansión. A pesar de ello, los datos empíricos actuales son escasos y fragmentarios. El control del consumo de drogas entre los presos en general, y el uso de CS en particular a nivel europeo, es complicado. Hay una falta de definiciones comunes, y se aplican diferentes metodologías y diseños de estudio.

Sin embargo, cada vez hay más pruebas que demuestran que el uso de CS se ha convertido en un problema grave en las cárceles del Reino Unido, donde el tema, está relativamente bien documentado, mientras que la información sobre la situación en otros países de la UE es aún escasa. Tras un estudio realizado en los centros penitenciarios de Inglaterra y Gales, se estimó que hasta el 80-90% de la población reclusa había consumido CS durante su estancia en prisión. Casi todos los reclusos entrevistados (26/27) informaron haber probado esta droga por primera vez dentro de la prisión. Las tasas de consumo de CS entre los reclusos son sustancialmente superiores a las estimaciones generales de la población (8).

Las situaciones sociales asociadas con el consumo de CS más destacadas son la pobreza y la falta de vivienda. En algunos países (República Checa, Hungría y Reino Unido), las NPS se consideran cada vez más como las drogas de los pobres. En Hungría, el uso de CS está particularmente relacionado con la pobreza rural. En el Reino Unido, el uso de CS entre personas sin hogar y jóvenes marginados ha ocupado un lugar destacado en la agenda política en los últimos meses (9).

Los resultados de una encuesta alemana han permitido identificar la legalidad como un incentivo importante para el uso de CS (7). Por el contrario, expertos alemanes que participaron en el estudio realizado por *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA) destacaron como

factor determinante para su consumo la falta de detección en las pruebas de drogas. El problema de la legalidad es menos significativo para las personas que ya están usando otras sustancias ilícitas. La disponibilidad online, puede no ser una herramienta beneficiosa para los sin techo, quienes acudirán a los vendedores callejeros. Sin embargo, el hecho de que los CS sean difíciles de identificar en las pruebas de detección de drogas constituye un importante factor de atracción.

Otros factores como el precio asequible junto con la disponibilidad inmediata y de forma anónima están vinculados al uso de CS entre grupos con bajos ingresos económicos, y se han citado como razones para la rápida adopción entre las poblaciones sin hogar en el Reino Unido y las comunidades gitanas en Hungría y Finlandia.

### **1.2.3 Historia**

A finales de la década de 2000, uno de los compuestos cannabinoides sintetizados por John W. Huffman, el JWH-018 (1-pentil-3-(1-naftoil)indol o AM-678), se identificó en una mezcla de hierbas comercializada bajo el nombre de “*Spice*” tras producir una fuerte intoxicación en Alemania(4). Más tarde, tras otra intoxicación en Países Bajos y Dinamarca, se identificó el JWH-073 (1-butil-3-(1-naftoil)indol), análogo de tipo alquil del JWH-018(5).

La primera generación de CS, los indol derivados, fueron sintetizados en su gran mayoría por el científico J.W. Huffman quién, junto a su equipo, sintetizo en el laboratorio hasta 450 análogos cannabinoides, la línea “JWH” de CS, con el objetivo principal de evaluar el efecto terapéutico potencial de los mismos. Años más tarde, dos de éstos compuestos se convirtieron en los primeros CS destinados al uso recreativo.

La primera generación se compone principalmente de una amplia variedad de naftoilindolderivados con núcleo común (Figura 2).

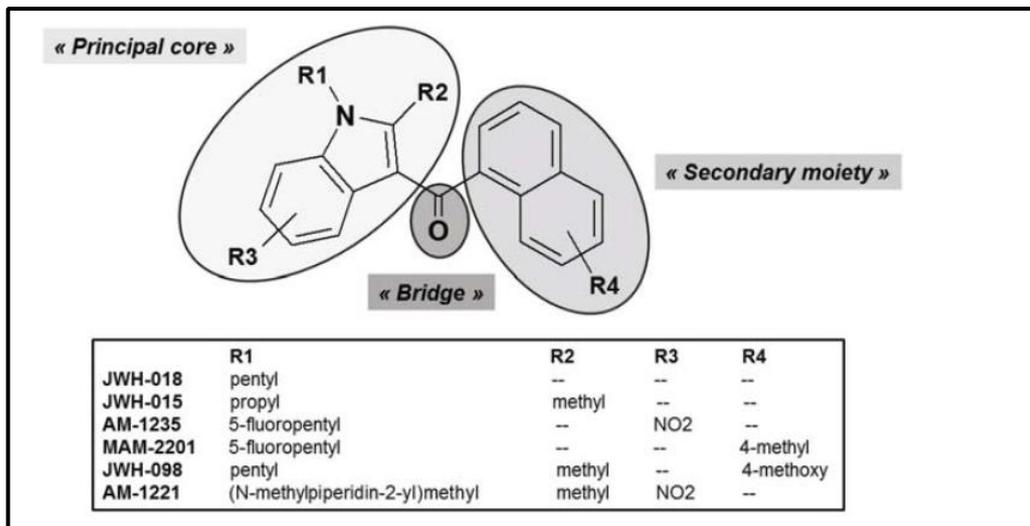


Figura 2. Estructura típica de los naftoilindol derivados, primeros derivados sintéticos cannabinoides identificados en mezclas herbarias (3).

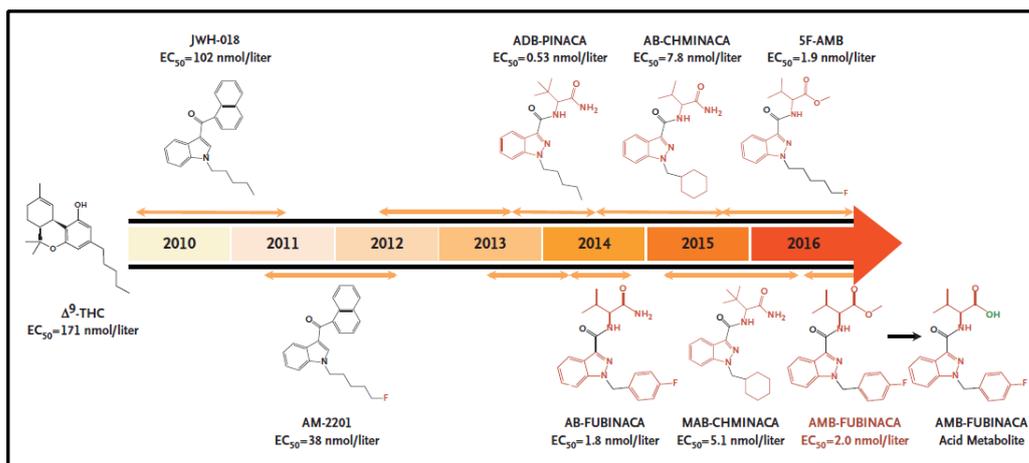
Dentro de esta primera generación también se incluyen dos grandes grupos de compuestos con estructuras características. Por un lado, los conocidos como cannabinoides clásicos, ya que su estructura es la que más se asemeja a la del  $\Delta^9$ -THC, sintetizados por el propio Raphael Mechoulam, los dibenzopiranos, como el HU-210 (1,1-dimetilheptil-11-hidroxi- como el HU- $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol) . Estructuralmente son similares a los compuestos de la línea “JWH” pero más potentes y costosos de sintetizar en el laboratorio(10). Por ejemplo, el HU-210 es 100 veces más potente que el  $\Delta^9$ -THC (11).

Por otro lado, destacan los ciclohexilphenol “CP”, como el CP-47,497 y su homólogo C8, identificados también en muestras de “Spice”(5). Se les conoce comunmente como cannabinoides no clásicos. Son análogos bicíclicos o tricíclicos de los cannabinoides clásicos. Fueron sintetizados por primera vez por los laboratorios Pfizer en 1970. Son fácilmente sintetizables en el laboratorio y poseen una actividad agonista completa por los receptores cannabinoides CB1 (rCB<sub>1</sub>), en concreto se ha demostrado que el CP-47,497 tiene 50 veces más afinidad por rCB<sub>1</sub> que el propio  $\Delta^9$ -THC (12).

Como consecuencia de la caracterización y consiguiente prohibición de la mayoría de los compuestos pertenecientes a la primera generación, los laboratorios clandestinos lograron sintetizar rápidamente moléculas nuevas realizando pequeños cambios estructurales sobre las moléculas base dando lugar a la segunda y tercera generación de CS (Figura 3).

La segunda generación de CS son los naftoilindol derivados, se basan en la estructura naftoilindol de la Figura 1. Los más utilizados como drogas recreativas son los compuestos AM-2201(1-(5-fluoropentyl)-3-(1-naphthoyl)índol) y MAM-2201 (4-Methyl-AM-2201), ya que se ha demostrado que son mucho más potentes que los cannabinoides naftoilindol clásicos, siendo el MAM-2201 el que posee mayor potencia dentro de los naftoilindol derivados(13).

La tercera generación, la más reciente, está formada por derivados indazolescarboxilados, con una estructura mucho más compleja, se incluyen: 5F-AMB/ 5F-AMB-PINACA(methyl(2S)-2-[[1-(5-fluoropentyl)indole-3-carbonyl]amino]-3 methylbutanoate); 5F- ADB/ 5F-MDMB-PINACA (Methyl (S)-2-(1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoate ); AB-FUBINACA ((S)-N-(1-Amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide) y AB-CHMINACA (n-[(1S)-1-(aminocarbonyl)-2-methylpropyl]-1-(cyclohexylmethyl)-1h-indazole-3-carboxamide) entre otros. Ésta generación de compuestos es hoy en día la más problemática, ya que apenas hay referencias en la literatura científica acerca de su farmacología y toxicidad. Son moléculas a las cuales se les continúan realizando modificaciones y añadiendo diferentes radicales, con el único objetivo de seguir evadiendo la ley y conseguir una mayor potencia, lo que conlleva una mayor toxicidad.



**Figura 3. Evolución estructural de los cannabinoides, desde la estructura base del fitocannabinol psicoactivo  $\Delta^9$ -THC, hasta los últimos compuestos sintetizados en laboratorios clandestinos.(4)**

#### 1.2.4 Comercialización y composición

Hasta la primavera de 2013, los naftoilindoles clásicos dominaban el mercado junto con derivados de segunda generación. En invierno de 2013 cobraron importancia los quinolinilester índoles como 5F- PB- 22. A partir de 2014, comienzan a aparecer en el mercado los compuestos más dañinos conocidos hasta el momento, los indazolcarboxilados como el 5F- AB- PINACA (13).

Desde 2004, se han comercializado pequeños sobres metalizados que contenían mezclas listas para fumar con 3 g de material vegetal, en su mayoría con propiedades psicoactivas, como "dagga salvaje" (*Leonotisleonurus*) y "guerrero indio" (*Pedicularisdensiflora*) mezclado con CS(14). De ahí que se ofrezcan al mercado como una alternativa "natural". Se venden bajo diferentes denominaciones, entre ellas "Freeze", "Mocarz", "BlueBerry", "K2", "Spice", etc. Siendo este último el más popularizado (Figura 4).



Figura4: Sobre metalizado comercializado como alternativa "natural" y legal a la marihuana de forma extendida en muchos países.(14)

La técnica utilizada es la pulverización de una solución, constituida por los CS disueltos en etanol o acetona sobre los extractos de plantas previamente secas, con cierto carácter psicoactivo, así se consigue que el solvente se evapore y los CS permanezcan sobre el material vegetal. Por ejemplo, destacar el caso de una prisión en Inglaterra, dónde el personal de seguridad detectó estas sustancias pulverizadas en libros, cartas y dibujos infantiles de los visitantes(8).

La cantidad de CS de los que se impregnan los extractos secos es impredecible, lo que conduce a diferencias cuantitativas y cualitativas entre diferentes lotes de productos, dificultando su detección, identificación y prohibición.

Otro compuesto que contiene el denominado “*Spice*”, lejos de los CS, es la vitamina E, útil para enmascarar la presencia de otros cannabinoides activos debido a su elevado carácter lipofílico (15). En otros casos, se combina con agonistas $\beta$ 2-adrenérgicos, como el clenbuterol, contribuyendo a potenciar los efectos simpaticomiméticos producidos por los CS *per se*.

Los consumidores utilizan diferentes vías de administración. Se puede fumar, muchas veces mezclada con marihuana, potenciando así sus efectos psicoactivos, inhalar y/o consumir como una infusión. También existen casos en la literatura en los que la intoxicación se ha producido por vía transdérmica, tras el contacto directo de la piel con aceites de CS(16).

El proceso de fabricación sigue siendo un enigma, hay hipótesis que sostienen que China es la pionera en este mercado aunque no hay datos que lo confirmen(5).

#### **1.2.5 Detección e identificación en muestras humanas**

La estandarización de pruebas diagnósticas para la correcta identificación de CS en las mezclas herbarias es necesaria, para confirmar la exposición ante los ingresos en los centros de emergencia. Sin pruebas estandarizadas de detección de drogas, no se pueden aislar los agentes causales y consecuentemente no se puede vincular el uso de dichas drogas con los efectos fisiológicos y farmacológicos provocados.

La complejidad en cuanto a su identificación y determinación es uno de los grandes problemas, ya que presentan una elevada lipofilia, que contribuye a que desaparezcan rápidamente del torrente sanguíneo para ser metabolizados vía hepática o acumularse de forma selectiva en adipocitos. Por lo tanto, la identificación de estos compuestos o sus metabolitos activos en los fluidos corporales mediante análisis es clave para un correcto análisis forense, científico y médico. El principal inconveniente es que son pruebas que requiere tiempo para su resolución (se suele recurrir a diferentes tipos de cromatografía) por lo que en una intoxicación aguda podría retrasar la implantación del tratamiento adecuado.

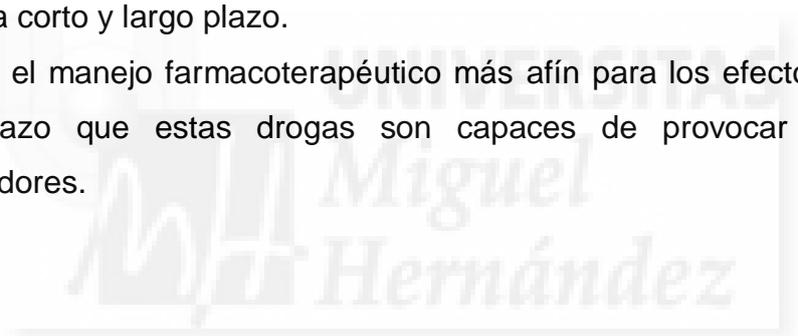
## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general:**

Conocer las repercusiones clínicas presentes en la literatura científica del consumo de los CS, ya que estos últimos años han sido los principales agentes causales de intoxicaciones severas e incluso la muerte en un número considerable de individuos.

### **2.2 Objetivos específicos:**

1. Conocer los tipos de CS identificados hasta la fecha.
2. Conocer la situación actual sobre la ilegalización de estas sustancias.
3. Conocer los aspectos fundamentales sobre su metabolismo y las consecuencias sobre los problemas de detección en muestras humanas.
4. Conocer los principales signos y síntomas asociados al consumo de CS: efectos a corto y largo plazo.
5. Conocer el manejo farmacoterapéutico más afín para los efectos a corto y largo plazo que estas drogas son capaces de provocar sobre sus consumidores.



## **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **3.1 Diseño**

Para la redacción de este trabajo fin de grado se ha llevado a cabo un revisión en la base de datos PUBMED y en diversas páginas web de organismos nacionales tales como la UNODC, EMCDDA y OEDT (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías). También se han reproducido vídeos de youtube relacionados directamente con el tema en cuestión y se ha recurrido a la lectura de algún periódico que trate sobre alguna intoxicación.

### **3.2 Estrategia de búsqueda**

Se utilizó la base de datos PUBMED para obtener resultados de búsqueda relacionados con las complicaciones médicas tras el consumo de CS. Se utilizaron varias ecuaciones de búsqueda, seleccionando los subtítulos, efectos adversos, toxicidad, análogos y derivados, farmacología y metabolismo, de gran ayuda para afinar en la búsqueda, todo ello con el objetivo de obtener una información más completa sobre la problemática a través del conocimiento del metabolismo, farmacología y toxicidad y así poder determinar la prevención y tratamiento más acordes.

No se utilizó ningún filtro, ya que todo el material relacionado ha sido útil para la redacción, tanto los estudios en humanos como en animales.

### **3.3 Criterios de inclusión y exclusión**

La selección de los estudios incluidos se hizo teniendo en cuenta los siguientes criterios: se han incluido en la revisión todos los artículos en los que se establecía una relación directa entre el consumo de CS y problema de salud. Aquellos que describían algún caso de intoxicación aguda y abstinencia por el consumo de esta sustancia o, aquellos en los que el objetivo principal era el análisis de alguna muestra con tal de determinar la farmacología preclínica.

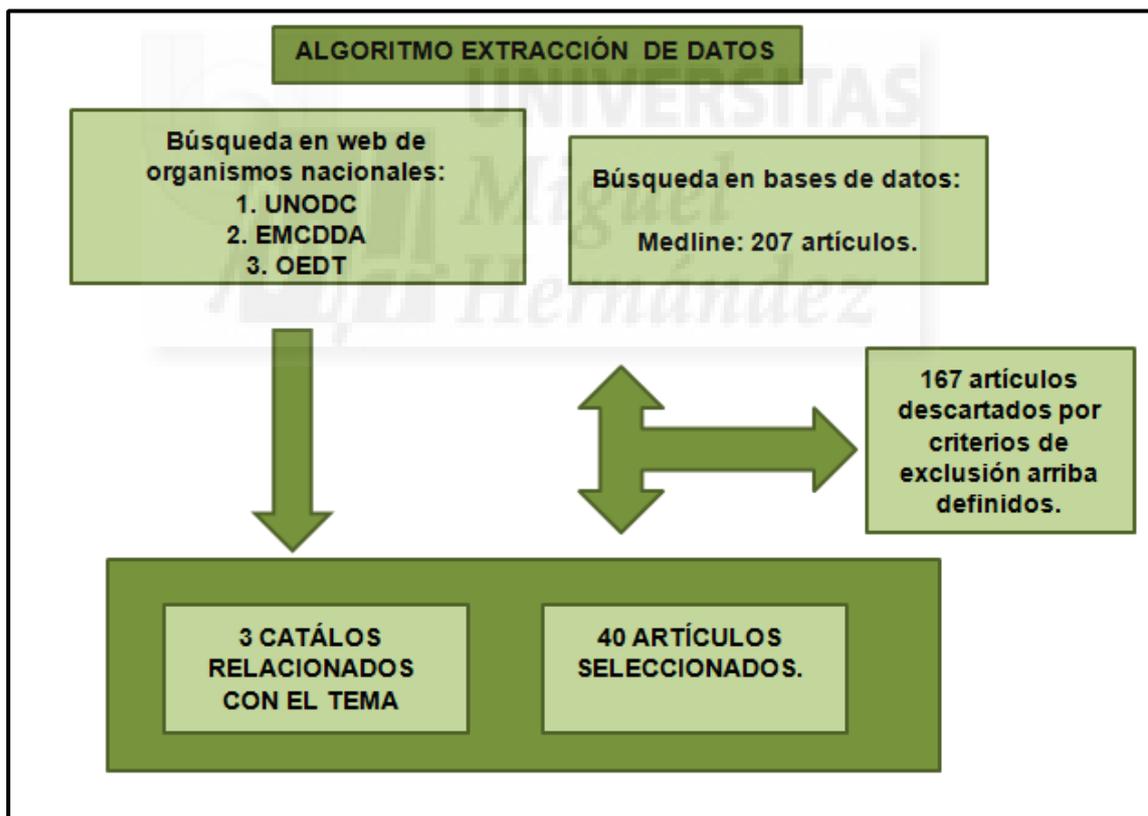
Debido a la continua emergencia de estas sustancias, se considera un criterio de inclusión la fecha de publicación de algunos artículos cuya información actualizada proporciona una visión más concreta acerca de datos clínicos y toxicológicos.

Para la comprensión de la problemática desde su base ha sido necesaria la inclusión de todos aquellos artículos que estuviesen relacionados con el funcionamiento del sistema sobre el que actúan estas sustancias y aquellos relacionados con su metabolismo.

Se han excluido todos los artículos que no presentaran ningún criterio de inclusión nombrados.

### **3.4 Extracción de los datos**

Tras la búsqueda inicial se hallaron 207 estudios, de los cuáles se excluyeron 167 al no ser relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 40 artículos, complementados con los catálogos de las web de los organismos nacionales UNODC, EMCDDA Y OEDT. (Cuadro 1).



Cuadro 1: Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda, de la exclusión y selección de artículos científicos empleados en esta revisión

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Número de casos recopilados y sustancias implicadas

Tras la revisión llevada a cabo, se ha realizado la siguiente tabla (Tabla 1) que contiene la información relativa a las intoxicaciones registradas tras el consumo de CS, especificándose el año, lugar y la sustancia en cuestión. Se puede comprobar la evolución en el tiempo en el patrón de consumo de las diferentes generaciones de CS.

SUSTANCIA	AÑO	PAÍS
JWH-018	2008	Alemania
JWH-073	2008	Países Bajos y Dinamarca
HU-210	2009	EEUU
CP-47,497, C8-homologo	2009	EEUU
AB-FUBINACA	2013	Bélgica
ADB-PINACA	2013	Georgia y U.K
AB-PINACA Y AB-FUBINACA	2013/ 2015	Japón / Suiza
5F-AMB-PINACA (5F-AMB-PICA)	2014	Hungría y Suiza
MDMB-FUBINACA	2014	Austria
MDMB-CHMICA	2014	Alemania
MAB-CHMINACA	2014	EEUU
MAB-CHMINACA	2014	Hungría
MDMB-FUBICA	2015	Suiza y Hungría
MDMB- FUBINACA	2015	Rusia
5F-MDMB-PINACA (5F-ADB)	2015	Hungría y Japón
MAB-CHMINACA	2015	Polonia
MDMB- FUBINACA	2016	Europa
AMB- FUBINACA	2016	EEUU
5F-ADB	2016	Mallorca
AMB-FUBINACA	2017	Nueva Zelanda

Tabla 1. Resumen de los principales CS para los que se han descrito casos de intoxicaciones.(4, 5, 17-21).

## **4.2 Mecanismos de acción psicótropa propuestos**

Los CS ejercen su acción actuando sobre el sistema endocannabinoide (SCE), un sistema constituido por ligandos endógenos, receptores, y enzimas de síntesis y degradación.

Los dos ligandos endógenos más importantes son la anandamida o araquidonoiletanolamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Actúan sobre los primeros receptores endocannabinoides identificados, el receptor cannabinoide CB1 (rCB<sub>1</sub>) y el receptor cannabinoide CB2 (rCB<sub>2</sub>), ambos acoplados a proteínas G.

El rCB<sub>1</sub> fue clonado por primera vez en 1990(22). Se expresa mayoritariamente en el sistema nervioso central (SNC), y con mayor densidad en el hipocampo, el cerebelo y el cortex cerebral, siendo el responsable de los efectos psicotrópicos de los cannabinoides. También se expresa en otras regiones cerebrales, aunque en menor medida, como la amígdala, el hipotálamo, el núcleo accumbens, el tálamo, la materia gris periacueductual y médula espinal(*Figura 4*). Además se expresa en varios órganos periféricos como el hígado, los pulmones, el tracto gastrointestinal, órganos reproductivos y páncreas. En menor proporción en corazón, timo, pulmón, bazo y vasos sanguíneos.

Por el contrario, el rCB<sub>2</sub>, clonado por primera vez en 1993 (22), ejerce un importante papel en el sistema inmune y en las células hematopoyéticas. Recientemente se ha demostrado también la presencia del receptor en las fibras nerviosas de la piel y en los queratinocitos, las células óseas, las células hepáticas y en las secretoras de somatostatina del páncreas. Originariamente se pensaba que este receptor no se expresaba en el cerebro, pero en el año 2005, se detectó en neuronas del tronco cerebral de ratas, ratones y hurones. Posteriormente, dos estudios complementarios caracterizaron la expresión génica y proteica del rCB<sub>2</sub> en el cerebro de rata (23) y ratón(24) (*Figura 4*). Como consecuencia de su localización en diferentes regiones cerebrales relacionadas con la respuesta al estrés, ansiedad y depresión, numerosos trabajos se han centrado en determinar su papel como posible diana para la terapéutica de diferentes enfermedades psiquiátricas y adicciones, entre ellas la esquizofrenia (24-27).

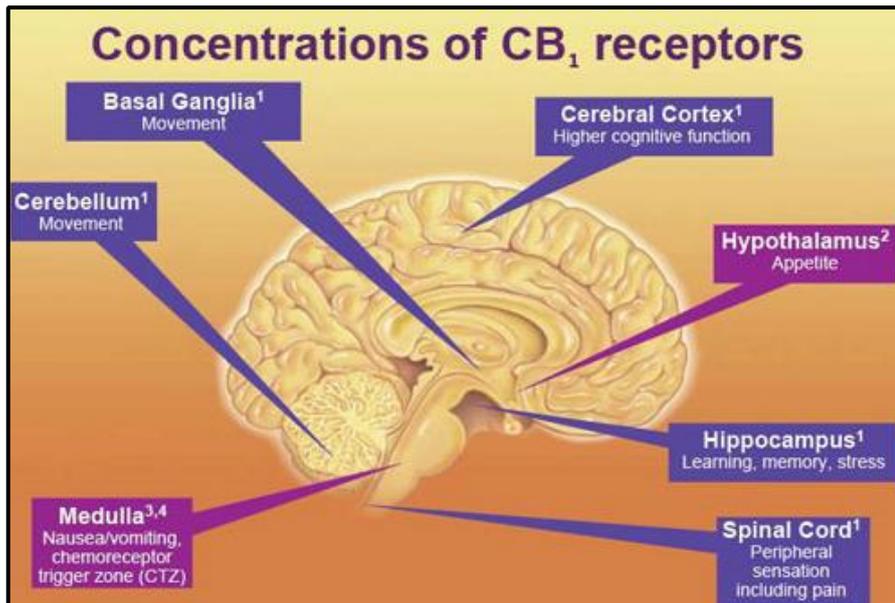


Figura 4: Localización cerebral de rCB<sub>1</sub>. Justifica la mayoría de los efectos producidos tras la interacción CS-rCB<sub>1</sub>(28).

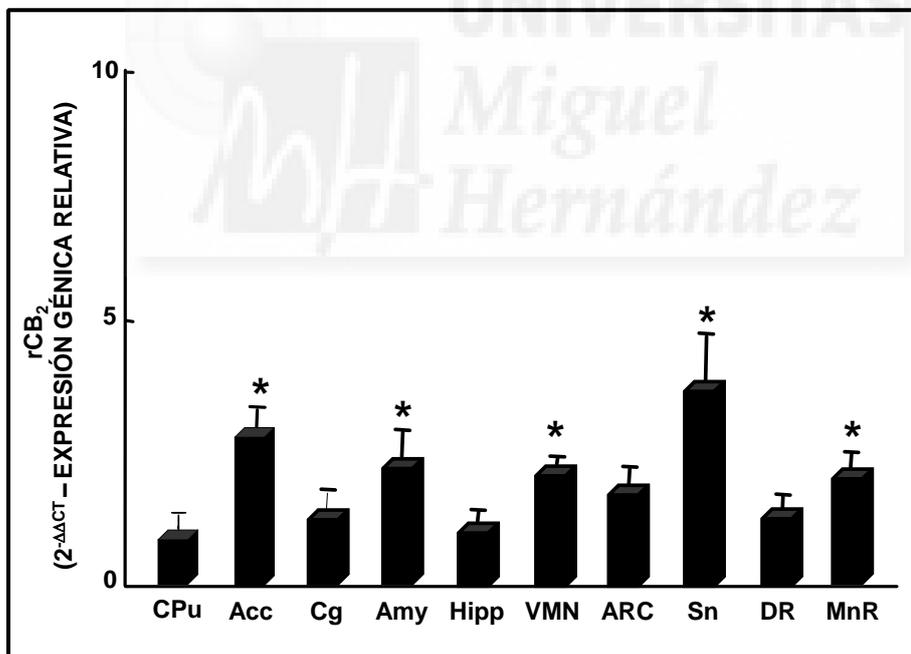


Figura 5: Localización rCB<sub>2</sub> en el cerebro de ratón

CPu: núcleo caudado-putamen, Acc: núcleo accumbens, Cg: corteza cingulada, Amy: Amígdala, Hipp: Hipocampo, VMN: núcleo ventromedial del hipotálamo, ARC: núcleo arqueado, Sn: sustancia negra, DR: núcleo dorsal del rafe, MnR: núcleo medial del rafe.(24)

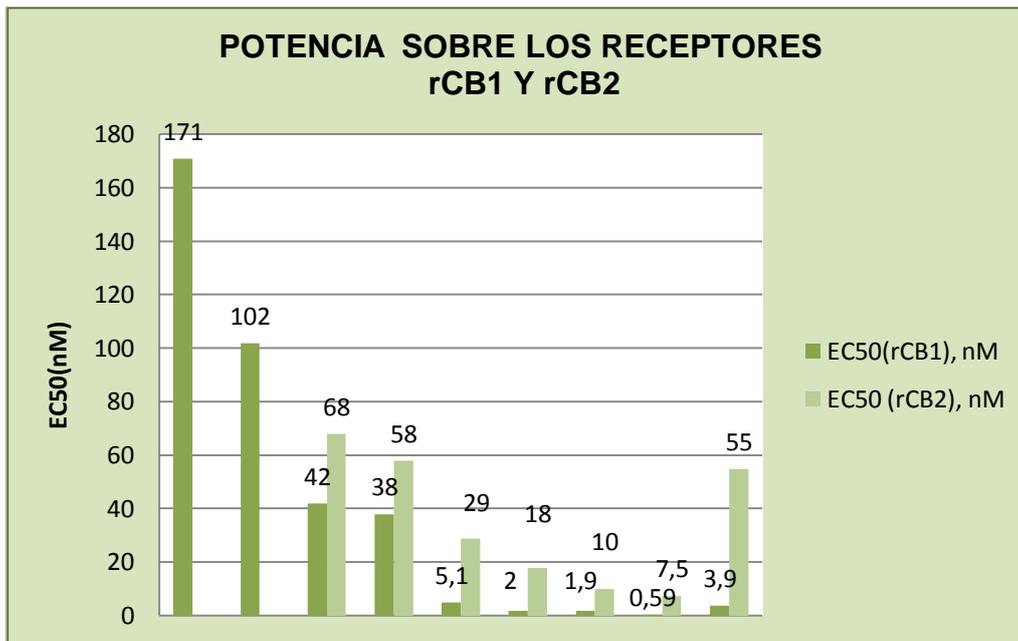
La activación crónica del rCB<sub>2</sub> ha demostrado producir una regulación del receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub> en la corteza prefrontal de ratón. Alteraciones en la función de dicho receptor en el SNC pueden antagonizar desórdenes mentales tales como ansiedad y psicosis. Además, el receptor 5-HT<sub>2A</sub> es una de las dianas de las drogas alucinógenas. Todo esto lleva a pensar que tanto los CS como sus metabolitos activos pueden ejercer una regulación, mediada por la activación de los rCB<sub>2</sub>, que agrave los efectos de ansiedad y psicosis (29).

Como se puede comprobar los receptores cannabinoides están ampliamente distribuidos en el organismo, esto explica que el SCE esté envuelto en muchos procesos fisiológicos, incluyendo los procesos cognitivos, el control motor, la memoria, la sensación de dolor, el apetito, la motilidad gastrointestinal, algunos eventos cardiovasculares, inmunomodulación, etc.

Tanto el  $\Delta^9$ -THC como los CS se unen al rCB<sub>1</sub> y al rCB<sub>2</sub>, estimulando en mayor proporción rCB<sub>1</sub>. En base a la concentración efectiva 50 (CE<sub>50</sub>), indicador de potencia, se ha elaborado la siguiente tabla de algunos de los CS (Tabla 3 y Gráfica 1). Se puede observar como los nuevos CS, pueden actuar con mayor potencia sobre los receptores (en mayor medida rCB<sub>1</sub>), pudiendo ocasionar efectos adversos de mayor gravedad y de manera impredecible.

CS	EC50(rCB1), nM	EC50 (rCB2), nM	Diferencia
$\Delta^9$ -THC	171		
JWH-018	102		
CP55,940	42	68	1,6
AM-2201	38	58	1,53
AMB-CHMINACA	5,1	29	5,7
AMB-FUBINACA	2	18	9
5-F-AMB	1,9	10	5,3
5-F-ADB	0,59	7,5	12,7
MDMB-FUBINACA	3,9	55	14,1

Tabla 2: Conjunto de valores, que reflejan la elevada potencia de los cannabinoides sintéticos de última generación. La concentración efectiva 50 mide la potencia de una droga, a menor valor de EC50, mayor rapidez en producir el efecto máximo que se traduce en una mayor potencia del compuesto.(21, 30)



Gráfica 1: Representación gráfica de los valores de la Tabla 3.

#### **4.3 Metabolismo de los CS: Implicaciones clínicas y problemática de su detección en muestras biológicas**

Los CS de la línea JWH y sus análogos de tipo naftoilindol son metabolizados principalmente por vía hepática, mediante el citocromo p450, y sus subtipos C9, expresado también en intestino, y A2, predominante en el pulmón, encargados del metabolismo de los cannabinoides tras la ingesta y la inhalación respectivamente. Dicho metabolismo se lleva a cabo mediante reacciones de oxidación, carboxilación y glucogenización consecutivamente(3).

En primer lugar se producen las hidroxilaciones, hidrólisis, dealquilaciones y desaminaciones tanto de las cadenas alifáticas como de los anillos aromáticos, a esto le siguen las reacciones de carboxilación y glucogenización, obteniendo como productos metabolitos hidroxilados y carboxilados (Figura 6), que conservan una elevada actividad biológica y son capaces de interactuar con los rCB<sub>1</sub>/rCB<sub>2</sub> actuando como agonistas, antagonistas neutros y agonistas inversos, contribuyendo de tal forma a los efectos toxicológicos y farmacológicos. Hay evidencias de la existencia de otro citocromo, CYP2D6 que actúa en las regiones cerebrales con alta expresión de rCB<sub>1</sub>.

Mientras que el  $\Delta^9$ -THC solo produce un metabolito activo (11-hidroxi-delta 9-THC), que muestra una baja actividad por rCB<sub>1</sub>, el metabolismo de los CS

tiene como resultado la formación de numerosos compuestos con actividad residual sobre los rCB<sub>1</sub> así pues quedaría justificada la elevada toxicidad de los CS frente al  $\Delta^9$ -THC. Esto podría explicar las diferencias en la clínica en cuanto a sus efectos tóxicos y es útil a la hora de explicar los mecanismos de inducción e inhibición que este tipo de drogas ejerce sobre el citocromo p 450 (14).

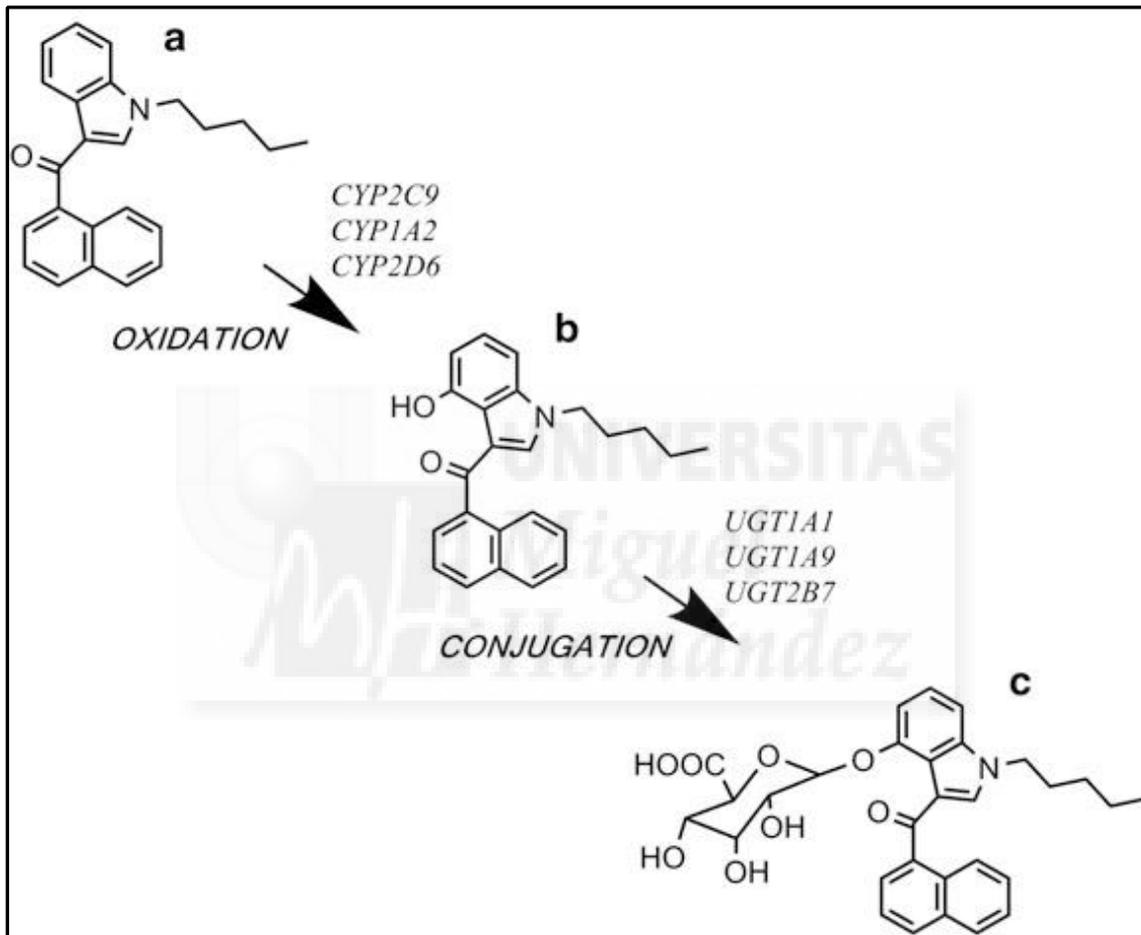


Figura 6. Metabolismo de JWH-018. (a) Por acción de las enzimas hepáticas, se obtienen dos metabolitos activos, (b) mediante una reacción de hidroxilación, se incorpora un grupo -OH en el anillo, seguido de la glucosidación del mismo (c)(29).

Se ha demostrado que el metabolismo tiene un componente de variabilidad interindividual y depende en cierto modo de la sustancia concreta que se esté analizando. Hoy en día se han encontrado varios estudios que hablan del metabolismo de los CS de la primera generación, escaseando aquellos que tratan sobre la segunda y tercera. Se debe a esta rápida metabolización y a la actividad biológica residual de los metabolitos formados la alta toxicidad de

esta droga, que junto con la impredecibilidad de los efectos provocados la convierte en altamente peligrosa para el consumo humano.

#### **4.4 Clínica**

El estudio de la clínica producida tras el uso de estas sustancias conlleva una gran dificultad ya que todos los datos existentes han sido recabados a partir de informes de los servicios de emergencia y encuestas, por lo que existe la posibilidad de subestimar los efectos adversos menores. Además, al no tratarse de estudios clínicos, hay un gran número de parámetros que no están controlados correctamente como la existencia de patologías previas, ya sean de naturaleza psiquiátrica o no, la dosis utilizada, el consumo concomitante de otras drogas, que resulta frecuente en estos pacientes e incluso se puede llegar a la confusión entre los síntomas debidos a la propia intoxicación y los debidos a la abstinencia, cuyos efectos se presentan muy poco tiempo después de la última dosis consumida (6, 31).

La clínica característica ante una intoxicación aguda presenta un perfil parecido al producido tras el consumo de marihuana pero con una mayor intensidad, debido a la elevada potencia de los CS, afectando principalmente a la esfera psíquica y mental (Figura 7). Comúnmente muestra un vasto rango de variabilidad e impredecibilidad, en muchos casos contrapuestos, que va desde *sedación* hasta *ansiedad, agitación, insomnio, llegando a presentar cuadros de psicosis y delirios*. Más allá de la esfera psíquica actúa sobre otros sistemas del organismo, ya que como se ha podido comprobar el SCE está presente en numerosas localizaciones. Entre los síntomas y signos característicos destacan *taquicardia, dilatación conjuntival, nistagmo, vómitos, ataxia y sedación*, síntomas predominantes en 5 intoxicaciones (una mujer de 14 años, tres varones de 17 y un quinto varón de 21 años de edad) en Mallorca en 2015, dónde se identificaron como agentes causantes el 5F-ADB y MMB-2201(20).

En un estudio multicéntrico realizado en EEUU en el que se estudiaba la clínica de 277 consumidores de CS que habían acudido a consulta entre los años 2010 y 2015, la proporción de signos y síntomas reportados fueron los siguientes(31):

- Agitación, coma, psicosis, convulsiones (66%)

- Bradicardia, taquicardia u otro evento cardiovascular (17 %)
- Depresión respiratoria (5 %)
- Fallo renal agudo (4%)

En Polonia, 3 adolescentes, dos mujeres de 17 años y dos hombres de 15 y 18 sufrieron una intoxicación tras fumar una mezcla herbaria, "AM-2201" ( conseguida a través de internet) comenzando con un cuadro de vómitos, convulsiones y extremidades retorcidas de forma anormal, inconscientes o con pérdidas esporádicas de consciencia e incapaces de articular palabra. Más tarde, cuando recuperaron la consciencia, se dieron comportamientos agresivos, agitación, dificultad para hablar, pupilas dilatadas y poco sensibles a la luz. Todos ellos afirmaron haber utilizado drogas legales anteriormente, pero nunca habían experimentado tales efectos. Tras una analítica sanguínea se identificó que el CS mayoritario era MAB-CHMINACA. Estudios posteriores concluyeron que ésta molécula es capaz de provocar toxicidad severa y efectos adversos graves como convulsiones, pérdida del control motor, delirio con excitación, pérdida de la consciencia, dificultad para respirar, estado mental alterado, convulsiones, cardiotoxicidad y muerte (19).

En el aeropuerto nacional en Ljubljana, Eslovenia, tres inspectores de aduanas (1 mujer de 36 años y dos hombres de 22 y 36 años ) abrieron un paquete importado de Hong Kong y etiquetado como un suplemento alimenticio y sufrieron una intoxicación por vía transdérmica con el CS cumilo-PINACA reportando sequedad de boca, náuseas, vómitos, midriasis, visión borrosa, vértigo, trastorno del equilibrio, ataxia, debilidad, entumecimiento, palpitaciones y taquicardia, hipotensión ortostática, somnolencia, letargo y confusión (16).

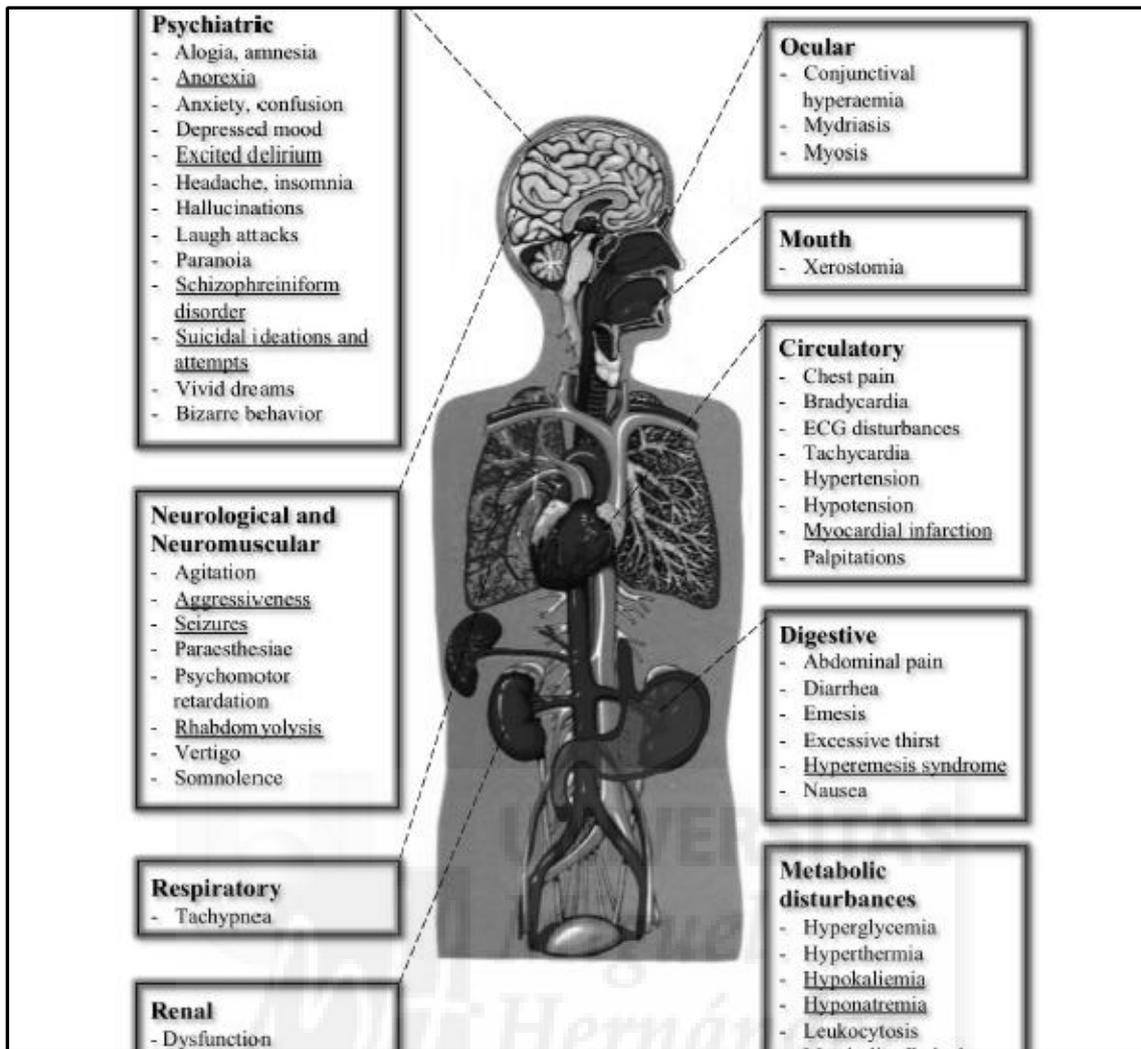


Figura 7: Efectos adversos más comunes reportados tras el consumo de cannabinoides sintéticos.(12)

En cuanto a los efectos relacionados con el *sistema locomotor* cabe destacar la *agitación motora*, *temblores*, *calambres*, y en algunos casos se han llegado a producir *convulsiones*, como en la intoxicación de EEUU registrada en 2008, donde 33 individuos (de edades comprendidas entre 25 y 59 años, todos ellos varones, 8 de los cuales sin hogar) consumieron AMB-FUBINACA llamado comúnmente “AK-47 24 Karat Gold” experimentando un cuadro de letargo, mirada en blanco, gímoreo “*tipo zombie*” y movimientos mecánicos lentos de brazos y piernas(4). Ante una intoxicación severa se han reportado también casos de rhabdomyolisis (32).

En cuanto al *sistema cardiovascular* existe un rango muy variable de síntomas: *palpitaciones*, *taquicardia*, *hipotensión* e incluso se han dado casos de *infarto agudo de miocardio*, al parecer relacionado con un aumento de la

demanda de oxígeno por parte del músculo cardíaco capaz de provocar unahipoxia cardíaca. Esta disminución de la función cardíaca se ha observado tras una intoxicación en EEUU después de que 3 individuos ( varones de 35, 41 y 53 años) consumieran “K2”, mezcla de varios CS, entre ellos el JWH-018, JWH-073, JWH-398, JWH-250, HU-210 y CP-47 (1º generación) (33). También se ha registrado un caso de *ataque isquémico cerebral*, sufrido por un varón de 25 años tras consumir “Freeze” que tras el análisis urinario pertinente demostró contener ADB-FUBINACA y MDMB- CHMICA (CS de 3º generación) (15).

Sobre el *aparato digestivo* se han registrado síntomas tales como náuseas y vómitos, siendo frecuentes cuadros de hiperémesis.

En relación a las *complicaciones respiratorias*, los síntomas frecuentes registrados son *hiperventilación* y *apnea* llegando a provocar neumonía con infiltración alveolar en los casos más graves, como el caso de una mujer que tras inhalar “Buzz Juice”(JWH-018) sufrió una grave depresión respiratoria, ésta también debutó con inestabilidad cardiovascular y fallo renal como síntomas graves predominantes (34).

También se han registrado cuadros de *nefrotoxicidad* con fallo renal agudo. Las biopsias de pacientes con lesión renal aguda producida por el consumo de CS revelaron necrosis tubular aguda (35). No obstante, es difícil establecer una relación causal entre el consumo de “Spice” y el fallo renal agudo, debido al pequeño número de pacientes, la falta de hallazgos específicos de la biopsia y la limitada información disponible.

En menor medida se han registrado *alteraciones metabólicas*, como alteraciones de los niveles de glucosa e hiperglucemias.

*Anivel ocular*, debido a la disminución del humor acuoso, algunos pacientes han experimentado una disminución de la presión ocular, así como enrojecimiento conjuntival y midriasis.

Según la mayoría de los informes clínicos la duración de estos efectos agudos no suele superar las 6-8 horas(32).

En cuanto a los efectos producidos por un consumo crónico no existen muchos estudios en humanos. Estos estudios muestran *efectos a nivel cognitivo*, como un *deterioro de la memoria a largo plazo* y una mayor predisposición a padecer síntomas de *ansiedad*. Estudios realizados en humanos en Israel y Hungría, demuestran que la aparición de deterioro

cognitivo y la disminución de la memoria a largo plazo es notablemente superior entre los consumidores habituales de CS en relación con los usuarios de  $\Delta^9$ -THC(36).

De manera complementaria, estudios en animales en los que se han evaluado a largo plazo los efectos de la administración de los CS AB-PINACA y AB-FUBINACA en comparación con  $\Delta^9$ -THC, han demostrado que las tres drogas producen efectos ansiogénicos, pérdida de peso y afectación motora.(17)

#### **4.5 Manejo terapéutico de los pacientes con intoxicación por CS**

Se determinará en base a la severidad de las manifestaciones presentadas. En la evaluación inicial es fundamental la valoración de los signos vitales como el nivel de consciencia (escala de Glasgow: Figura 8), saturación de oxígeno, temperatura corporal, glucemia, presión arterial, ritmo y frecuencia cardíacas.

<b>ESCALA DE COMA DE GLASGOW</b>		
<b>PARÁMETRO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>VALOR</b>
<b>ABERTURA OCULAR</b>	ESPONTÁNEA	4
	VOZ	3
	DOLOR	2
	NINGUNA	1
<b>RESPUESTA VERBAL</b>	ORIENTADA	5
	CONFUSA	4
	INAPROPIADA	3
	SONIDOS	2
	NINGUNA	1
<b>RESPUESTA MOTRIZ</b>	OBEDECE	6
	LOCALIZA	5
	RETIRADA	4
	FLEXIÓN	3
	EXTENSIÓN	2
	NINGUNA	1

Figura 8: Valoración del estado de consciencia en base a los parámetros descritos en la escala de Glasgow, analiza el estado de consciencia en base a tres respuestas fundamentales, la ocular, la verbal y la motora. (37)

En cuanto a la prehospitalización se basa principalmente en el suministro de suplementos de oxígeno y correcta monitorización cardiaca.

En líneas generales, los síntomas más leves se resuelven normalmente con tratamiento sintomático, incluyendo líquidos intravenosos, benzodiazepinas BZD como diazepam, de acción larga y antieméticos, y pueden no requerir el ingreso de los pacientes. Ante los eventos adversos graves (accidente cerebrovascular, convulsiones, infarto de miocardio, rabdomiolisis, insuficiencia renal aguda (IRA), psicosis e hiperémesis) se requiere la instauración del tratamiento con la mayor brevedad posible ya que la vida del paciente corre peligro.

A continuación se detalla el manejo terapéutico en función de los signos y síntomas predominantes:

**Agitación y convulsiones:** La gran mayoría de los pacientes presentan un cuadro de irritabilidad, agitación, ansiedad y, en algunos casos, convulsiones. Con el objetivo principal de prevenir el riesgo de rabdomiolisis, acidosis láctica, tromboembolismo cerebral y daño renal, se recomienda hacer un estudio de los siguientes valores: electrolitos, cantidad de urea y creatinina en sangre, concentración de alcohol en sangre, saturación de oxígeno, y electrocardiograma con monitorización.

El abordaje farmacológico se fundamenta en la administración de BZD (principalmente diazepam) como tratamiento de primera línea. Si la intoxicación persiste, se aumentará la dosis de BZD para lograr la sedación. En los casos en los que no se consiga una respuesta óptima utilizando BZD, la administración de antipsicóticos atípicos como la quetiapina o barbitúricos como el fenobarbital puede resultar eficaz. Los antiepilépticos cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear los canales de sodio, como la fenitoína, no resultan eficaces ante las convulsiones inducidas por toxinas.

Ante la persistencia de convulsiones se recomienda la realización de una prueba de neuroimagen con la finalidad de prevenir un posible accidente cerebrovascular isquémico, una hemorragia subaracnoidea o una hemorragia cerebral (38, 39).

**Presión precordial:** Las medidas a adoptar dependerán de la etiología del dolor. Se deberá realizar un electrocardiograma seguido de la medición de biomarcadores cardíacos (troponinas), para prevenir una posible isquemia o un infarto agudo de miocardio.

Ante una clínica predominante de naturaleza cardiovascular con características cercanas al colapso, se ha comprobado que estos síntomas se resuelven tras la administración de suero fisiológico intravenoso y monitorización durante 6-7 horas(33).

En los casos más graves en los que se acompaña de falta de aire, descartar posible neumotórax, y administrar oxígeno, si fuera necesario realizar punción para inducir descompresión.

**Hipertermia:** Puede ser el resultado de una elevada actividad muscular, de los temblores o la rabdomiolisis producida por el consumo de CS. Se ha comprobado que es efectiva la técnica de enfriamiento evaporativo ya que es una técnica fácil, no invasiva y muy efectiva, que consiste en vaporizar sobre el cuerpo desnudo del paciente una neblina de agua tibia mientras se hace circular corrientes de aire con grande ventiladores(40).

**Rabdomiolisis:** La hipertermia, agitación, temblores y rigidez muscular pueden liderar la ruptura de células musculares. El tratamiento de primera línea es la infusión salina y reposición de electrolitos.

**Insuficiencia renal aguda (IRA):** Ante una intoxicación severa que curse con dolor de espalda y/o síntomas urinarios como hematuria u oliguria, se debe hacer un control de los electrolitos y la función renal. La mayoría de los pacientes se recuperan con cuidados y reposición de electrolitos si se precisa.  
(35)

**Hiperemesis:** En casos de hiperemesis se han utilizado antieméticos con escasa eficacia. Por ello, tras una intoxicación transdérmica con CS, se debe lavar enérgicamente con detergente para evitar la absorción trasndérmica(16).

**Abstinencia:** Debido a que la gran mayoría de los efectos asociados con la intoxicación aguda son idénticos a los producidos por su abstinencia, la terapéutica abordada es similar en ambos casos. El tratamiento de la abstinencia plantea un desafío clínico. Los síntomas van desde los más leves, donde con un soporte ambulatorio es suficiente, hasta los más severos, donde una atención hospitalaria y una monitorización son esenciales. Según la literatura y en base al transcurso de la sintomatología del paciente ingresado se toman diferentes medidas(6).

Las evidencias sugieren que la *naltrexona* reduce las tasas de ansiedad y depresión, aumenta el funcionamiento y es bien tolerada durante la abstinencia al cannabis(41). No existen estudios que evalúen la naltrexona en pacientes dependientes de CS, pero sí hay un caso donde se empleó con éxito en la deshabitación de un CS en una mujer de 39 años, consumidora de forma habitual de CS quien recibió dosis diarias de naltrexona (50 mg), disminuyendo las ganas de volver a consumir. Se combinó esta terapia con 20 mg diarios de escitalopram, antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)(42). Son necesarios más estudios que corroboren este resultado.

Adicionalmente, la nabilona, agonista del rCB1 ha resultado útil en aliviar los síntomas de abstinencia de la marihuana, lo que sugiere que puede ser un tratamiento potencial frente a la abstinencia de los CS (43). Estaríamos ante una terapia de sustitución, que consiste en la administración de un agonista que actúa sobre los mismos receptores que los CS, consiguiendo una incidencia menor de efectos tóxicos y una mayor duración de acción, como en el tratamiento con metadona para la dependencia de heroína.

#### **4.6 Legislación**

El abordaje legal de estos compuestos es uno de los puntos débiles a la hora de controlar la comercialización y consumo. La laguna legal existente, producto de la falta de información, es uno de los mayores obstáculos, ya que, cuando tras un complejo proceso de detección e identificación se logra la prohibición de una sustancia, nuevos análogos cannabinoides son sintetizados en los laboratorios clandestinos, logrando evadir cualquier prohibición vigente.

Hoy en día no se ha logrado un control de ningún proceso de fabricación, de hecho los fabricantes y lugares de fabricación y distribución se desconocen hasta la fecha.

Muchos países han recurrido a leyes temporales o sistemas de alarma con la finalidad de prevenir intoxicaciones futuras. En 2007 centros asociados a la red europea Reitox en Suecia redactaron un informe sobre algunos productos marca "Spice". Pero no fue hasta 2008 cuando entra en acción la *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*(EMCDDA), coordinando un Sistema de Alerta Temprana sobre las nuevas sustancias psicotrópicas (EWS, Early Warning System), iniciando así el seguimiento de algunas sustancias emergentes (5).

En 2012, la *Drug Enforcement Administration* (DEA) (EEUU), aprobó la Ley de Prevención de Abuso de Sustancias Sintéticas, que clasificó varios análogos estructurales de cannabinoides como sustancias dentro de la lista 1, que posteriormente fue modificada para incluir clases químicas adicionales.

En 2015, en Polonia, también se realizó una modificación de la Ley para contrarrestar la drogadicción incluyendo 114 NPS, de los cuáles 30 eran nuevos CS, provocando cambios significativos en la composición de las mezclas.

En Junio de 2016, cinco CS adicionales fueron añadidos al anexo II de la ley de Alemania, sumando un total de 57 CS listados(18).

Una de las respuestas políticas más recientes se ha producido en el Reino Unido con la implementación de la Ley de Sustancias Psicoactivas el 26 de mayo de 2016. El objetivo principal de la Ley es restringir la disponibilidad evitando que las tiendas y sitios web comercialicen NPS. La ley sigue los pasos de una legislación de prohibición similar de Irlanda y Polonia (8).

El mayor problema es que la intoxicación siempre precede a la prohibición, por lo que sería de gran utilidad encontrar la forma de predecir/adelantarse a la aparición de nuevos compuestos o por el contrario, ser capaces de elaborar algún contexto legal que englobará sustancias futuras.

Tras la revisión sin dejar de lado la regulación legal de estos compuestos, se plantea un tema muy controvertido: ¿como una sustancia como el cannabis natural, que ha demostrado ser menos potente y dañino que los CS esta ilegalizado y perseguido en muchos países y los CS carecen de tales

restricciones de venta y consumo? Esta cuestión adquiere mayor relevancia cuando se ha demostrado que uno de los agentes predisponente principal para el consumo de esta droga es su estatus legal. Debido a la complejidad del asunto, es esencial la coordinación entre los diferentes países y la puesta en común de propuestas y estrategias de abordaje. La Unión Europea (UE) ha publicado una estrategia contra las drogas 2013-20 dónde se pretende reducir la demanda de drogas, la dependencia y los daños sobre la salud y sociales relacionados con las drogas, así como disminuir el suministro de drogas.(44)

## **5. DISCUSIÓN**

Este trabajo pone de manifiesto la problemática actual existente ante la aparición de los CS en el mercado negro. Los perfiles farmacológicos de estos compuestos a menudo no se conocen, y, por lo tanto, las consecuencias para los profesionales y consumidores son impredecibles por una base científica insuficiente.

La continua popularidad de los CS pone de relieve la necesidad urgente de realizar estudios controlados para caracterizar y desarrollar estrategias de identificación, prevención y tratamiento eficaces ya que los riesgos asociados con la intoxicación aguda y el uso crónico pueden ser mortales. El número creciente de casos justifica la necesidad inmediata de invertir en investigación y control por parte de los departamentos gubernamentales, así como la cooperación entre países.

Como se plasma en esta revisión, la laguna legal existente consecuencia de la rápida habilidad adquirida por los fabricantes para realizar cambios estructurales sobre moléculas ya existentes es una de los principales problemas. La velocidad a la que se producen dichos cambios es potencialmente mayor a la velocidad con la que se obtienen datos farmacológicos sobre las sustancias ya controladas. El silencio del gobierno y de los propios ciudadanos ante la crisis que sufren muchos países por el

aumento en las tasas de consumo de CS puede estar relacionado de forma directa con la procedencia de la mayoría de las víctimas, ya que como se ha podido comprobar los más afectados son grupos vulnerables, en su mayoría, personas sin hogar, presos y adolescentes. Ross Bell, director ejecutivo de la *Drug Foundation* de Nueva Zelanda comenta: “*Me pregunto ¿qué respuesta se daría si 20 niños de familias adineradas estuvieran muriendo en muy poco tiempo?*”(37).

Para contribuir a solucionar estos problemas, se podrían establecer diversas líneas estratégicas. En primer lugar, determinar los patrones de uso, las necesidades de los diferentes grupos (varones, sin hogar, jóvenes y personas con la necesidad de evadirse de la realidad por algún problema concreto) y el entorno en el que se da el problema (prisión y vida nocturna en nuestro caso). Para ello, el seguimiento y la investigación deben tomar la delantera en este asunto, invirtiendo en profesionales tanto sanitarios como policiales y sociales (centro de desintoxicación). Los servicios sociales relacionados con el consumo de drogas deberían de mantener una relación de cooperación directa con los servicios sanitarios con la finalidad de satisfacer las necesidades del consumidor. Un ejemplo claro es el caso de la prisión de Reino Unido, quién gracias a una cooperación activa con los servicios de salud comunitarios han logrado detectar el problema de abuso de los CS en algunas de sus prisiones y han establecido una plan estratégico con tal de hacerle frente al problema.

Internet es uno de los quebraderos de cabeza en esta gran oleada de CS ya que facilita el acceso de forma anónima y rápida a sus consumidores, pero a la vez ofrece una oportunidad social y sanitaria muy grande si se hace un buen uso, ya que se podría aprovechar el potencial de las nuevas tecnologías para establecer programas de prevención, llegando a un mayor número de individuos con tal de reducir los daños asociados con el consumo.

A medida que aparecen nuevas sustancias en el mercado de las drogas, la capacidad forense y toxicológica debe mejorarse como respuesta de primera línea.

En el marco legal sería de gran utilidad la imposición de controles reglamentarios y sanciones administrativas, civiles y penales aplicables a las sustancias controladas por algún tipo de normativa ya sea temporal o

permanente, que involucre a las personas que manipulan o están implicadas en alguno de los procesos ya sea de fabricación, distribución, importación, exportación o análisis.

## 6. CONCLUSIONES

1. Queda demostrada la posibilidad y facilidad de introducir en el mercado, nuevas sustancias de diseño evitando los controles antidroga durante un periodo de tiempo suficiente para que el impacto y la repercusión social sean relevantes.
2. Hoy en día no se podría afirmar aún, si se trata del comienzo o del final del fenómeno de los CS, pero tras el análisis de la literatura se podría predecir que nuevos compuestos, diferentes presentaciones y formas de consumo con consecuencias impredecibles aparecerán de forma arbitraria pudiendo causar problemas muy severos sobre la salud de una gran parte de los consumidores.
3. Sabiendo que los grupos expuestos a padecer estos efectos son los sin techo, los adolescentes y los presos se debería de trabajar en establecer líneas estrategias de actuación y prevención con la finalidad de proteger a los más vulnerables.
4. Es esencial que los consumidores, las autoridades competentes y los profesionales de la salud sean conscientes de los riesgos asociados con el uso de CS ya que la intoxicación, la abstinencia, la psicosis y la muerte han afectado a un gran número de individuos planteando desafíos sociales, políticos y de salud muy complejos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Lee J, Yang S, Kang Y, Han E, Feng LY, Li JH, et al. Prevalence of new psychoactive substances in Northeast Asia from 2007 to 2015. *Forensic science international*. 2017;272:1-9. Epub 2017/01/15.
2. United Nations Office on Drugs and Crime, *World Drug Report 2017* (ISBN: 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3, United Nations publication, Sales No. E.17.XI.6).
3. Le Boisselier R, Alexandre J, Lelong-Boulouard V, Debruyne D. Focus on cannabinoids and synthetic cannabinoids. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;101(2):220-9. Epub 2016/11/20.
4. Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. "Zombie" Outbreak Caused by the Synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):235-42. Epub 2016/12/16.
5. Mustata C, Torrens M, Pardo R, Perez C, Farre M. [Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs]. *Adicciones*. 2009;21(3):181-6. Epub 2009/09/01. Spice drugs: los cannabinoides como nuevas drogas de diseno.
6. Cooper ZD. Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Current psychiatry reports*. 2016;18(5):52. Epub 2016/04/15.
7. Soussan C, Kjellgren A. The users of Novel Psychoactive Substances: Online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *The International journal on drug policy*. 2016;32:77-84. Epub 2016/05/18.
8. Ralphs R, Williams L, Askew R, Norton A. Adding Spice to the Porridge: The development of a synthetic cannabinoid market in an English prison. *The International journal on drug policy*. 2017;40:57-69. Epub 2016/12/14.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2017), *High-risk drug use and new psychoactive substances*, EMCDDA Rapid Communication, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
10. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2012;39(2):234-43. Epub 2012/05/09.

11. Banister SD, Stuart J, Kevin RC, Edington A, Longworth M, Wilkinson SM, et al. Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *ACS chemical neuroscience*. 2015;6(8):1445-58. Epub 2015/04/30.
12. Tournebize J, Gibaja V, Kahn JP. Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Substance abuse*. 2017;38(3):344-66. Epub 2016/10/08.
13. Kaneko S. Motor vehicle collisions caused by the 'super-strength' synthetic cannabinoids, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB and 5F-ADB in Japan experienced from 2012 to 2014. *Forensic toxicology*. 2017;35(2):244-51. Epub 2017/07/15.
14. Mills B, Yepes A, Nugent K. Synthetic Cannabinoids. *The American journal of the medical sciences*. 2015;350(1):59-62. Epub 2015/07/02.
15. Moeller S, Lucke C, Struffert T, Schwarze B, Gerner ST, Schwab S, et al. Ischemic stroke associated with the use of a synthetic cannabinoid (spice). *Asian journal of psychiatry*. 2017;25:127-30. Epub 2017/03/07.
16. Dobaja M, Grenc D, Kozelj G, Brvar M. Occupational transdermal poisoning with synthetic cannabinoid cumyl-PINACA. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55(3):193-5. Epub 2017/01/14.
17. Kevin RC, Wood KE, Stuart J, Mitchell AJ, Moir M, Banister SD, et al. Acute and residual effects in adolescent rats resulting from exposure to the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and AB-FUBINACA. *J Psychopharmacol*. 2017;31(6):757-69. Epub 2017/01/18.
18. Langer N, Lindigkeit R, Schiebel HM, Papke U, Ernst L, Beuerle T. Identification and quantification of synthetic cannabinoids in "spice-like" herbal mixtures: Update of the German situation for the spring of 2016. *Forensic science international*. 2016;269:31-41. Epub 2016/11/20.
19. Adamowicz P, Gieron J. Acute intoxication of four individuals following use of the synthetic cannabinoid MAB-CHMINACA. *Clin Toxicol (Phila)*. 2016;54(8):650-4. Epub 2016/05/27.
20. Barcelo B, Pichini S, Lopez-Corominas V, Gomila I, Yates C, Busardo FP, et al. Acute intoxication caused by synthetic cannabinoids 5F-ADB and MMB-2201: A case series. *Forensic science international*. 2017;273:e10-e4. Epub 2017/02/14.
21. Banister SD, Moir M, Stuart J, Kevin RC, Wood KE, Longworth M, et al. Pharmacology of Indole and Indazole Synthetic Cannabinoid Designer Drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA, and 5F-ADBICA. *ACS chemical neuroscience*. 2015;6(9):1546-59. Epub 2015/07/03.

22. Pertwee RG. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*. 2008;153(2):199-215. Epub 2007/09/11.
23. Gong JP, Onaivi ES, Ishiguro H, Liu QR, Tagliaferro PA, Brusco A, et al. Cannabinoid CB2 receptors: immunohistochemical localization in rat brain. *Brain research*. 2006;1071(1):10-23. Epub 2006/02/14.
24. Ternianov A, Perez-Ortiz JM, Solesio ME, Garcia-Gutierrez MS, Ortega-Alvaro A, Navarrete F, et al. Overexpression of CB2 cannabinoid receptors results in neuroprotection against behavioral and neurochemical alterations induced by intracaudate administration of 6-hydroxydopamine. *Neurobiology of aging*. 2012;33(2):421 e1-16. Epub 2010/10/29.
25. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP, Patel S, Perchuk A, Meozzi PA, et al. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1074:514-36. Epub 2006/11/16.
26. Lu Y, Anderson HD. Cannabinoid signaling in health and disease. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2017;95(4):311-27. Epub 2017/03/07.
27. Hess C, Schoeder CT, Pillaiyar T, Madea B, Muller CE. Pharmacological evaluation of synthetic cannabinoids identified as constituents of spice. *Forensic toxicology*. 2016;34:329-43. Epub 2016/07/19.
28. Watson SJ, Benson JA, Jr., Joy JE. Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999 Institute of Medicine report. *Archives of general psychiatry*. 2000;57(6):547-52. Epub 2000/06/06.
29. Tai S, Fantegrossi WE. Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites. *Current topics in behavioral neurosciences*. 2017;32:249-62. Epub 2016/12/25.
30. Banister SD, Longworth M, Kevin R, Sachdev S, Santiago M, Stuart J, et al. Pharmacology of Valinate and tert-Leucinate Synthetic Cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and Their Analogues. *ACS chemical neuroscience*. 2016;7(9):1241-54. Epub 2016/07/16.
31. Riederer AM, Campleman SL, Carlson RG, Boyer EW, Manini AF, Wax PM, et al. Acute Poisonings from Synthetic Cannabinoids - 50 U.S. Toxicology Investigators Consortium Registry Sites, 2010-2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2016;65(27):692-5. Epub 2016/07/16.

32. Yazici AB, Yazici E, Erol A. Delirium and High Creatine Kinase and Myoglobin Levels Related to Synthetic Cannabinoid Withdrawal. Case reports in medicine. 2017;2017:3894749. Epub 2017/05/11.
33. Andonian DO, Seaman SR, Josephson EB. Profound hypotension and bradycardia in the setting of synthetic cannabinoid intoxication - A case series. The American journal of emergency medicine. 2017;35(6):940 e5- e6. Epub 2017/02/28.
34. Kak M, Mikhail F, Yano ST, Guan R, Lukas RV. Buzz Juice: Neurological sequelae of synthetic cannabinoids. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia. 2017;37:43. Epub 2016/11/21.
35. Buser GL, Gerona RR, Horowitz BZ, Vian KP, Troxell ML, Hendrickson RG, et al. Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. Clin Toxicol (Phila). 2014;52(7):664-73. Epub 2014/08/05.
36. Cohen K, Kapitany-Foveny M, Mama Y, Arieli M, Rosca P, Demetrovics Z, et al. The effects of synthetic cannabinoids on executive function. Psychopharmacology. 2017;234(7):1121-34. Epub 2017/02/06.
37. <http://ecmoparadummies.blogspot.com.es/>.
38. Freeman MJ, Rose DZ, Myers MA, Gooch CL, Bozeman AC, Burgin WS. Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana "spice". Neurology. 2013;81(24):2090-3. Epub 2013/11/12.
39. Rose DZ, Guerrero WR, Mokin MV, Gooch CL, Bozeman AC, Pearson JM, et al. Hemorrhagic stroke following use of the synthetic marijuana "spice". Neurology. 2015;85(13):1177-9. Epub 2015/09/01.
40. Hassen GW, Kalantari H. Hyperthermia , Rhabdomyolysis and Synthetic Cannabinoids - the authors respond. The American journal of emergency medicine. 2016;34(8):1691. Epub 2016/05/31.
41. Shoenfeld N, Bodnik D, Rosenberg O, Kotler M, Dannon P. [Six-month follow-up study of drug treatment for cannabis addiction: comparison study of four drugs]. Harefuah. 2011;150(12):888-92, 937. Epub 2012/02/23.
42. Rodgman CJ, Verrico CD, Worthy RB, Lewis EE. Inpatient detoxification from a synthetic cannabinoid and control of postdetoxification cravings with naltrexone. The primary care companion for CNS disorders. 2014;16(4). Epub 2015/02/11.
43. Haney M, Cooper ZD, Bedi G, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Nabilone decreases marijuana withdrawal and a laboratory measure of

marijuana relapse. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2013;38(8):1557-65. Epub 2013/02/28.

44. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2017), Informe Europeo sobre Drogas 2017: Tendencias y novedades, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo.

45. <https://interactives.stuff.co.nz/2017/09/killer-chemicals/index.html>.

