



# Nuevos rumbos en consumo de sustancias: el fenómeno "Spice"

Doi: <http://dx.doi.org/10.35954/SM2016.35.2.3>

Dr. Alberto Galasso<sup>a</sup>, Lic. Janet Cáceres<sup>b</sup>

a) Médico Internista y Toxicólogo. Prof. Asoc. de Toxicología Clínica y Forense, Fac. Medicina CLAEH. Punta del Este, Uruguay.

Ex Prof. Adjunto de la Cátedra de Toxicología, Fac. de Medicina UDELAR.

b) Especialista en Drogodependencias. Docente Asist. de Toxicología, Fac. Medicina CLAEH. Punta del Este, Uruguay

## RESUMEN

Los cannabinoides de síntesis comprenden hoy una extensa serie de compuestos obtenidos a partir de moléculas originalmente desarrolladas para la investigación científica del sistema endocannabinoide. Ingresadas al mercado como drogas de diseño con apariencias de legalidad, permanecen mal conocidos los efectos derivados del consumo humano y su seguridad. Su número y variedad han crecido en forma incesante desde los primeros hallazgos en 2008, así como los informes de toxicidades diversas e incluso desenlaces fatales. Teniendo en cuenta que Uruguay no es ajeno a esta situación, ya que aparecen en la consulta cada vez más consumidores de drogas sintéticas como Spice o MDMA y otras anfetaminas, se presenta una breve revisión del problema. Su conocimiento resulta de importancia para el médico general y emergencista, ante las peligrosas consecuencias que pueden derivar de la mayor potencia y duración de acción que poseen estas sustancias sobre los receptores cannabinoides con respecto a los cannabinoides naturales.

**PALABRAS CLAVE:** Cannabinoides; Receptores de Cannabinoides; Agonistas de Receptores de Cannabinoides; Cannabis sativa; Agonismo de Drogas; Sustancias Peligrosas; Detección de Abuso de Sustan-ciass

## SUMMARY

Synthetic Cannabinoids currently comprise a wide range of compounds obtained from molecules originally developed for scientific investigation of the endocannabinoid system. They were entered into the market as designer drugs with the appearance of legality; effects deriving from human consumption and their safety remain poorly known. Their number and variety have constantly increased since the first findings in 2008, as well as reports on different toxicities, including fatal outcomes. Taking into account that Uruguay is not

oblivious to this situation, since increasing numbers of consumers of synthetic drugs such as Spice or MDMA and other amphetamines come for consultation, it is presented a brief review of the problem. Knowledge becomes significant for the general practitioner and the Emergency specialist, faced to the dangerous consequences that might derive from the higher potency and duration of these substances on cannabinoid receptors compared to natural cannabinoids.

**KEY WORDS:** Cannabinoids; Receptors, Cannabinoid; Cannabinoid Receptor Agonists; Cannabis sativa; Drug Agonism; Hazardous Substances; Substance Abuse Detection.

## 1.INTRODUCCIÓN

El camino de la síntesis de los principios activos de Cannabis sativa y posteriormente, de sus derivados más selectivos y potentes, se inicia con el anuncio de la síntesis completa del principal alcaloide de la planta, el D9-tetrahidrocannabinol, por Mechoulam y Gaoni, 1965 (1). Tiempo después en 1990, un equipo de investigadores americanos identifica y clona un receptor cannabinoide que se denomina CB1 (2). Dos años más tarde, identifican el primer ligando endógeno de los receptores de cannabis, la anandamida. Hoy se conocen al menos 5 ligandos de esta naturaleza (3). Finalmente, un equipo británico descubrió un nuevo receptor cannabinoide, periférico, el CB2 (4).

Todos los endocannabinoides identificados hasta el momento son derivados de ácidos grasos de cadena larga poliinsaturados, con variable selectividad para los receptores mencionados.

De esta manera, quedó definido un sistema de neurotransmisión, que se designó como sistema endocannabinoide. A partir de entonces, la industria farmacéutica inició el desarrollo de una larga serie de compuestos, más de un centenar, con afinidad mediana o elevada a los receptores cannabinoideos, que se experimentaron en diversos modelos animales, como posibles candidatos a constituirse en medicamentos. Las posibles indicaciones que resultarían de la estimulación de estos receptores abarcaban efectos analgésicos, antiinflamatorios, ansiolíticos, antidepresivos, antieméticos y orexígenos. Se logró sintetizar un antagonista, el rimonabant, indicado en tratamiento de la obesidad, que apareció en el mercado hasta ser retirado en el transcurso de un año por sus notorios efectos secundarios en el área psiquiátrica. Como resultado del escaso éxito obtenido por estas investigaciones, comprobados los efectos indeseables, en particular, sedación, psicodislepsia, trastornos mnésicos y dependencia, se detuvo el desarrollo de nuevas sustancias con este mecanismo de acción (5). Paralelamente al abandono en este campo, se observa progresivamente la aparición de un novedoso grupo de compuestos de diseño en el mercado de las drogas de uso recreativo: cannabinoideos de síntesis (CS). Este tráfico actualmente claramente definido, va configurando una estela de nefastas consecuencias dada la potencia de acción que demuestran estas drogas y la incertidumbre reinante sobre los efectos a corto y largo plazo.



Figura 1. Presentación de inciensos

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en base de datos Medline, utilizando como descriptores Cannabinoideos,

Agonistas de Receptores de Cannabinoideos, Cannabis sativa, Agonismo de Drogas. Se analizaron documentos de diversos organismos internacionales dedicados al tema de abuso de drogas, en especial European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, United Nations Office on Drugs and Crime y Center for Disease Control and Prevention, USA.

## 3. LOS CANNABINOIDEOS SINTÉTICOS

Este conjunto de compuestos se conoce desde hace más de 50 años, pero su expansión en el mercado de drogas de abuso es relativamente reciente, habiéndose constituido progresivamente en un riesgo para la salud pública. Constituyen el mayor, más diversificado y más rápidamente creciente grupo de nuevas sustancias psicoactivas en el mercado. Como respuesta, a principios de 2015 alrededor de 30 países habían adoptado algún tipo de regulación legal para reducir su disponibilidad.

Se definen como sustancias con estructura que les permite ligarse a uno de los receptores cannabinoideos conocidos, CB1 o CB2. El receptor CB1 es responsable de los efectos fisiológicos típicos y el CB2 puede mediar efectos inmunomoduladores (6). Dado que tienen su origen en la investigación legal de las características moleculares y bioquímicas del sistema endocannabinoide, en el inicio no se encontraban en el campo de las sustancias controladas y además se desconocían sus efectos en el hombre y su seguridad. Actualmente, estos compuestos resultan de manufactura química iniciada en plantas de síntesis lícitas, son adquiridos en el mercado negro, donde se realiza la disolución y la aplicación a material vegetal de diversas especies. Se expenden con la denominación de "inciensos vegetales", acompañados de un rótulo de "no aptos para consumo humano", con el fin de evadir los controles establecidos para las drogas de abuso. Pero son consumidos como alternativa o en combinación con marihuana. La prevalencia y variedad de estos "inciensos", así como su diversidad química, aumenta incesantemente como forma de escapar a los controles, manteniéndolas en una situación legal ambigua. En los últimos años, el número de compuestos nuevos detectados de este grupo supera con gran desproporción a las fenetilaminas y las catinonas.

Los CS son en general más potentes en su acción que el D9-tetrahidrocannabinol (HU-210, por ejemplo, tiene una potencia al menos 100 veces mayor que el THC) (7), y sus efectos adversos a su vez son más frecuentes y duraderos, como lo expresa la sucesión de accidentes graves publicados, entre ellos, convulsiones, estados mentales alterados, toxicidad cardiovascular y la lesión renal aguda. Asimismo se han registrado ya numerosos casos de muerte vinculados a su consumo (8).

#### 4. EPIDEMIOLOGÍA

Los CS representan el más reciente grupo de drogas de diseño, creados por alteraciones de la estructura molecular de sustancias previamente conocidas, para volcarlas al uso recreativo. La investigación luego de su detección inicial en el mercado de sustancias, fue identificando sucesivamente componentes de los "Spice". En 2009 se detectan el JWH-018 y el CP 47.497 en Alemania, luego en U.S.A. el HU-210, en Dinamarca y Holanda el JWH-073 y en Alemania y Gran Bretaña el JWH-398 y JWH-250 (9). Su crecimiento se expresa en los datos de 2014 donde se señala que entre 101 sustancias psicoactivas detectadas en 2014, 30 son CS (10). Pueden ser adquiridos sin trabas, hasta que resultan identificados y regulados en los distintos países (11). Se han encontrado a la venta al menos desde 2008 en Europa, como mezclas de hierbas rotuladas "inciensos" o "aromatizadores" con las características de las que se utilizan en meditación y aromaterapia, a veces en forma de conos. Más recientemente también están disponibles formas líquidas para uso en cigarrillos electrónicos (10). La manufactura química de estas sustancias tiene lugar principalmente en China y luego se distribuye por vías legales de transporte hasta los productores finales de los inciensos. Estos compuestos son primero diluidos en acetona o metanol, luego mezclados o espolvoreados sobre las hierbas por procedimientos industriales. Luego del secado, se envasan en llamativos sobres de aluminio o plástico con fantasiosas decoraciones. El envase contiene 0.4-3 g de material vegetal. Los nombres de fantasía son muy numerosos y expresivos: Spice Gold, Spice Silver, Spice Diamond, K2, Zombie World, Black Mamba, Crazy Clown, G-Force, Yucatan Fire, Skunk, Moon Rocks, Blue Lotus, por citar algunos (Fig. 1).

La venta se efectúa habitualmente "on line" en Internet, el

gran centro de publicidad por medio de los "blogs" especializados en drogas, cuyo crecimiento es alarmante y en puestos de venta de tabaco o marihuana y el precio es bajo, aproximadamente 20-30 Euros el sobre de 3g., suficiente para unas 7 dosis. Como motivo de la preferencia de sus consumidores se citan sus significativos efectos psicoactivos, el que no son detectables por los inmunoanálisis de orina utilizados rutinariamente para la pesquisa preliminar de cannabinoides y su carácter legal en muchos países aún. Como se mencionó, se utilizan como base diversas plantas medicinales, algunas con ciertos efectos psicoactivos; en la Tabla 1 se incluye una enumeración de las más frecuentes. A veces se agregan otras sustancias en variables proporciones, con fines mal definidos, en particular cantidades importantes de alfa-tocoferol (vitamina E) y también algunas moléculas con efectos psicotrópicos como la oleoamida (ácido graso con ligera actividad cannabis-símil), harmina, harmalina y el desmetil-tramadol (12). Este último es constituyente del "Krypton" -que incluye una planta medicinal asiática *Mitragyna speciosa*-, mezcla que ha resultado ser origen de 9 casos mortales (13). No se conoce con exactitud la extensión del consumo, aunque la prevalencia según datos de diversas publicaciones parece ser baja con diferencias geográficas. Fenómeno reciente, parece sin embargo, estar tomando rápidamente amplitud. Como ejemplos, en USA se reportaron 2668 llamados a "Poison Control Centres" en 2013, que pasaron a ser 7794 exposiciones en 2015 (14); la cantidad de compuestos conocidos en Europa creció de 9 en 2009 a 134 en diciembre de 2014. La frecuencia de brotes de casos agrupados en USA parece ir en aumento (15).

Los consumidores son mayoritariamente adolescentes o adultos jóvenes, a menudo de nivel social alto; también se ha difundido bastante entre militares (16). Con frecuencia se trata de consumidores inexperientes, pero no es raro encontrar antecedentes de consumo regular de cannabis, anterior o simultáneo. El consumo habitualmente tiene lugar en solitario, en el domicilio y por inhalación, aplicando el producto sobre tabaco y formando cigarrillos, o en pipas (12). Teniendo en cuenta que son sintetizados y liberados al mercado en forma incesante nuevos compuestos, se desconoce en general la afinidad que presentan para los receptores de cannabis, las impurezas, los contaminantes y las cantidades del compuesto que se utilizan en cada sobre.

<i>Althaea officinalis</i>	Malvavisco
<i>Canavalia maritima</i>	Frijol de playa
<i>Leonurus sibiricus</i>	Cola de león
<i>Melissa officinalis</i>	Cedrón
<i>Mentha sp.</i>	Menta
<i>Nelumbo nucifera</i>	Loto azul
<i>Nymphaea alba</i> y <i>N. coerulea</i>	Loto blanco y azul
<i>Pedicularis densiflora</i>	Guerrero indio
<i>Rosa canina</i>	Rosa mosqueta
<i>Scutellaria nana</i>	Escutelaria
<i>Turnera diffusa</i>	Damiana
<i>Thymus vulgaris</i>	Tomillo
<i>Zornia latifolia</i> y <i>Z. diphylla</i>	"Maconha brava"

**TABLA 1.** Algunas plantas medicinales componentes frecuentes de inciensos tipo "Spice"

## 5. ESTRUCTURA QUÍMICA.

Los primeros compuestos CS se identificaron con las siglas del investigador que los descubrió o con el nombre de la Universidad en que se sintetizaron por primera vez, seguidos de un número. Son ejemplos característicos: JWH (por John William Huffman, Clemson University), AM (Alexandros Makriyannis, Northeastern University), HU (Hebrew University), CP (Charles Pfizer), WIN (Sterling-Winthrop, Inc.).

Designaciones más recientes buscan facilitar la comercialización utilizando denominaciones conocidas de los jóvenes o buscando dar idea de potencia: AKB-48, (banda musical japonesa), 2NE1 (banda musical de Corea del Sur), XLR-11 (el primer combustible de cohetes espaciales en U.S.A. Finalmente, también existen abreviaturas de largas nomenclaturas químicas, ejemplo: APICA = (N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol-3 carboxamida).

La clasificación de estos compuestos fue sugerida inicialmente por Howlett et al. en 2002 y Thakur et al. en 2005, viéndose sujeta a modificaciones ante la aparición de nuevas estructuras, "tercera generación". Entre las sustancias activas en los receptores cannabinoides es posible hoy distinguir (6,17) los siguientes grupos:

### I. Cannabinoides clásicos (dibenzopiranos).

Tienen una estructura tricíclica característica. El más importante es el D9-tetrahidrocannabinol (THC), que actúa como agonista parcial de receptores CB1 y CB2. El cannabinol, agonista débil, el cannabidiol, antagonista.

También existen cannabinoides de síntesis como el HU-210, agonista 60-100 veces más potente que el THC.

### II. Cannabinoides no clásicos (ciclo-hexilfenoles).

Análogos sintéticos bicíclicos o tricíclicos de los cannabinoides clásicos. Incluyen el CP 47,497, agonista con potencia 20 veces mayor que el THC para CB.

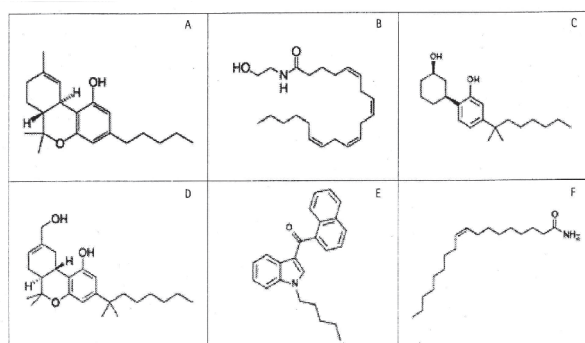
### III. Aminoalquilindoles.

No relacionados con el THC, se han identificado sucesivamente una serie de grupos, a los que se van incorporando nuevos por manipulación de moléculas preexistentes, a veces mediante halogenación (que incrementa la potencia). Son los cannabinoides de síntesis de mayor prevalencia.

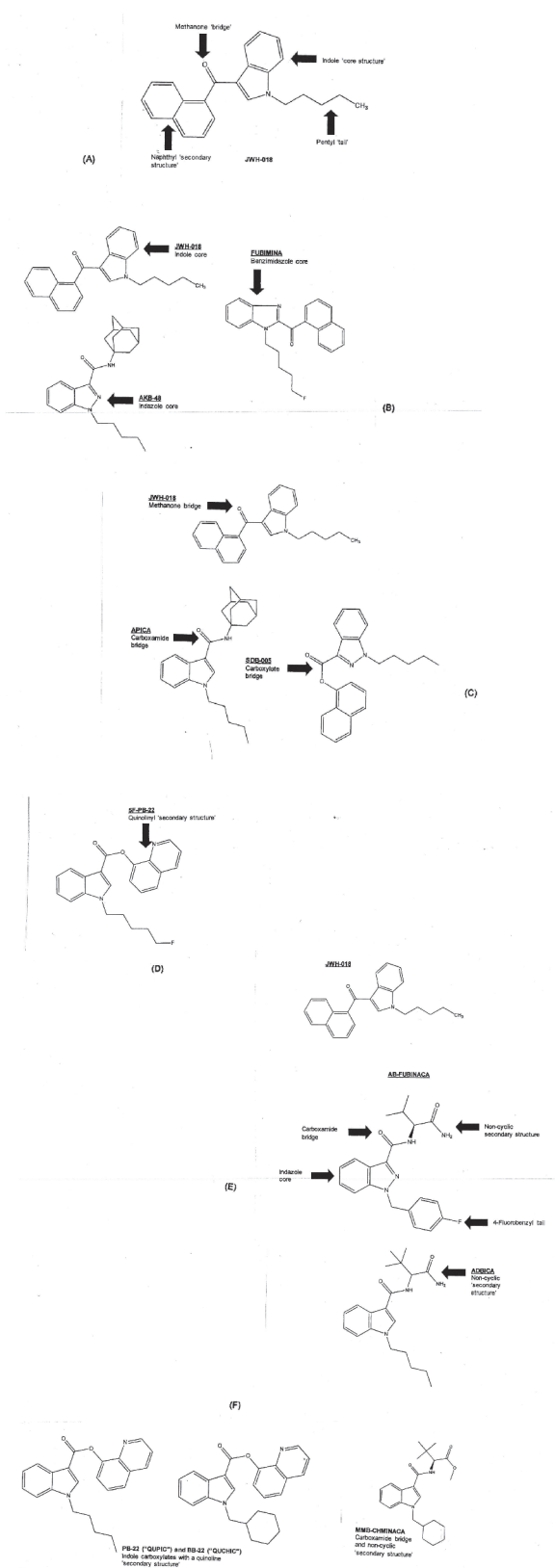
- Naftoilindoles (JWH-018, JWH-073, AM-2201).
- Fenacetilindoles (JWH-250).
- Benzoilindoles (AM-2233, RCS-4).
- Naftilmetilindoles (JWH-184).
- Ciclopropoilindoles (UR-144, XLR-11).
- Adamantoilindoles (AB-001, AM-1248).
- Indol/Indazol carboxamidas (APICA, APINACA, MAB-CHMINACA, ABDICA, ADB-FUBINACA).
- Indol/Indazol carboxilatos (PB-22).
- Quinolinil carboxilatos (QUPIC, QUCHIC, 5F-PB-22).

### IV. Endocannabinoides.

Compuestos endógenos, sintetizados a partir de precursores fosfolípidos de las membranas celulares. En su mayoría derivados del ácido araquidónico y con elevada afinidad por los receptores.



**FIGURA 2.** Estructura química de un cannabinoide natural, un endocannabinoide y algunos cannabinoides de síntesis y un aditivo, incluidos en productos Spice según Mustata et al. (18).



A. JWH-018 (Spice) como molécula modelo.

B. Diferentes estructuras “núcleo”.

C. Diferentes estructuras “puente”.

D. Nuevas estructuras secundarias.

E. Combinaciones de componentes nuevos.

F. Otros compuestos.

## 6. EFECTOS ADVERSOS

Es poco lo que se conoce con certeza de los efectos farmacológicos y tóxicos en el hombre de estos compuestos. La información disponible en su mayor parte se origina en testimonios de los propios usuarios en foros de discusión de Internet (Erowid), y en algunos ensayos de administración de sustancias en pequeños números de voluntarios, pero en general los consumidores no conocen la composición de las sustancias y además utilizan en paralelo cannabis (12), lo que complica la diferenciación.

En 2009 Auwarter y cols. publican una autoexperiencia controlada con “Spice Diamond”, que refieren de este modo:

*“Para probar la actividad farmacológica y obtener muestras de sangre y orina positivas, se desarrolló un autoexperimento por dos de los autores. Se fumó un cigarrillo conteniendo 0.3 g. de Spice Diamond y se recogieron varias muestras de sangre y orina. Aproximadamente 10 minutos post aplicación, los primeros efectos evidenciables ocurrieron en forma de un considerable enrojecimiento de conjuntivas, incremento de la frecuencia del pulso, xerostomía y alteración del humor y la percepción. En tests psicomotores objetivos no se detectaron anomalías, aunque los sujetos tenían la impresión de estar levemente afectados. Los efectos continuaron durante unas seis horas atenuándose. El día siguiente todavía algunos efectos menores eran evidenciables. Estos hallazgos son compatibles con la mayoría de los informes disponibles en Internet y confirman la presencia de compuestos farmacológicamente activos.” (19).*

FIGURA 3. Modelos de manipulaciones estructurales que conducen a la “tercera generación” de compuestos Spice según Iversen (17).

En este tipo de ensayo manifestaciones observadas no han sido muy diferentes de las que resultan del consumo de cannabis. Los efectos deseados por los consumidores (20) son el sentimiento de empatía y bienestar, la acción euforizante, energizante y desinhibitoria. Los efectos luego del consumo parecen aparecer en algunos minutos a algunas horas. La duración es de algunas horas y de surgir complicaciones psiquiátricas, pueden durar varios días. Los usuarios describen euforia, impresión de bienestar, de relajación, de flotación, de sueño despierto y aumento de la creatividad y a veces aumento de la concentración (12). Rápidamente aparece sensación de hinchazón de las extremidades, de enfriamiento y parestesias. Las alteraciones de las percepciones sensoriales no parecen ser importantes y en lo referente a las funciones cognitivas, se afectan la atención, la concentración, la memoria y las tareas complejas. Los efectos euforizantes y sedantes aparecen como menos intensos que con cannabis (20,21,22), pero su duración es más prolongada. La ansiedad es frecuente efecto colateral, de corta duración. Pueden agregarse náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión arterial, dolor torácico, conjuntivas inyectadas, xerostomía, nistagmus, elevación térmica, midriasis. Desde el punto de vista metabólico, hipokalemia, hiperglucemia, acidosis (14).

El perfil de una sobredosis es similar al provocado por altas dosis de THC, pero puede ser más severo; la duración puede alcanzar a 5-6 horas con compuestos como el CP-47.497. Los efectos neuropsíquicos (12) comprenden euforia seguida de somnolencia, paranoia, ilusiones, alucinaciones, ansiedad, crisis de pánico, agitación, náuseas, vómitos, convulsiones, vértigos y trastornos cognitivos y de la memoria a corto plazo, habitualmente reversibles. En comparación con cannabis, el consumo de cannabinoides de síntesis puede generar episodios psicóticos más frecuentes y más severos en sujetos vulnerables (23,24). En sobredosis de cannabinoides de síntesis se han observado 14-40% de episodios psicóticos. Hurst (25), analiza una serie de 10 casos de psicosis precipitada por estos compuestos; en 7 de ellos los síntomas desaparecieron en 5-8 días, pero en 3 casos persistieron más de 5 meses. Varias revisiones describen formas diversas de psicosis agudas transitorias o la recaída o

agravación de una afección pre-existente. El consumo prolongado o intensivo puede llevar a tolerancia y dependencia, habiéndose descrito un síndrome de abstinencia luego de 8 meses de consumo diario de "Spice Gold" (26). El paciente desarrolló luego del 4º día de supresión, inquietud, "craving", pesadillas, sudoración profusa, náuseas, temblor, cefaleas acompañados de hipertensión arterial y taquicardia.

Además de los efectos psiquiátricos pueden aparecer manifestaciones neurológicas, temblores, ataxia, nistagmus, midriasis, fasciculaciones, hipertonía y crisis convulsivas tónico-clónicas (27). Se han descrito casos de coma con convulsiones, hipertensión arterial, bradicardia e hipoventilación con el consumo de varios CS del grupo JWH. Se conoce un caso de infarto agudo de miocardio en un adolescente de 16 años sin factores de riesgo (28).

Asimismo se conoce un caso de rabdomiolisis y una extensa serie de casos con insuficiencia renal aguda (XLR-11 y otros no identificados) cuya punción biopsica renal mostró elementos de nefritis intersticial y necrosis tubular aguda. Todos ellos con recuperación posterior a la diálisis (29).

Finalmente, se ha publicado un caso de intoxicación accidental en una niña de 10 meses; luego de la ingesta de parte de un cigarrillo preparado con K2, (conteniendo el compuesto CS, AB-PINACA detectado), desarrolló a los 90 minutos una depresión respiratoria que requirió intubación. La recuperación fue total en 48 horas (30). Los CS no tienen antídoto conocido, siendo sintomático y de sostén el tratamiento de los efectos adversos severos e impredecibles y de la sobredosis. Doce casos de muerte vinculados al consumo de CS habían sido publicados hasta 2015 pero sin confirmación toxicológica (31). Se considera probable que el uso de estos compuestos en asociación con otras drogas precipite estas consecuencias. Se han reportado dos casos de suicidio concretado, ocurridos en relación con el consumo de Spice y de AM2201 (éste con confirmación por hallazgo de metabolitos en sangre postmortem), que probablemente hayan sido resultado de las alteraciones psíquicas graves provocadas por el consumo (32). Klavz y cols. (33), reportan un intento de suicidio combinando varias drogas psicoactivas nuevas, entre ellas 3 com-

puestos CS: AB-CHMINACA y AB-FUMINACA, con medida de niveles en contenido gástrico y orina. Behonik comunicó 4 casos mortales con hallazgo de niveles en sangre postmortem de un derivado quinolinil carboxilato, el 5F-PB-22 (34).

## 7. FARMACOCINÉTICA Y DETECCIÓN DE LABORATORIO

Los perfiles farmacocinéticos de los CS todavía son poco conocidos. Las enzimas hepáticas CYP450, los metabolizan extensamente. Se conocen con cierto detalle los caminos metabólicos de JWH-015 y JWH-018; este último cuenta con más de 20 metabolitos (algunos activos), que se eliminan en la orina conjugados con ácido glucurónico (Fig.4) (35). No se detecta droga original en la orina y son escasos los datos sobre tiempo de detección en las distintas muestras (36,37); para K2 se ha verificado un nivel en sangre menor de 1 ng/ml en 2 horas, una orina positiva para metabolitos hidroxilados en 1 hora.

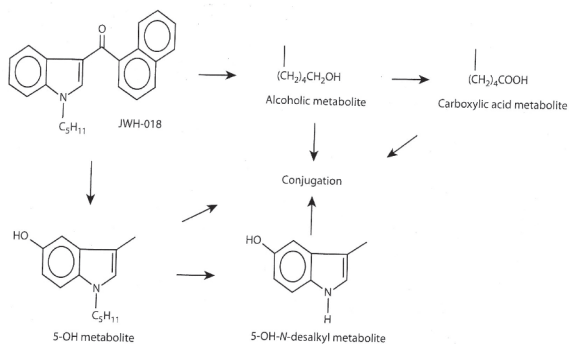


Figura 4. Metabolismo del JWH-018

Los cannabinoides sintéticos no son detectados por los métodos de inmunoanálisis de pesquisa habitual en orina. El desarrollo de técnicas útiles para identificar a los CS es un campo en permanente movilidad, ya que para evitar la detección, los fabricantes modifican constantemente la estructura de los cannabinoides usados en los inciensos. Cada nuevo compuesto requiere un largo proceso de obtención de estándares y de puesta a punto de técnicas y estudio de metabolitos. El mejor método de confirmación continúa siendo la espectrometría de masas (GC-MS o LC-MS/MS), equipamientos que no están al alcance de los laboratorios hospitalarios comunes (38,39,40,41,42,43).

Recientemente se han introducido pruebas rápidas en

orina y saliva para los compuestos contenidos en Spice y K2, en particular, JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP 47.497 y CP 47.497 C8 homólogo, con un nivel de corte de 30 ng/ml y un período de detección de 1 a 3 días.

## 8. CONCLUSIÓN

Existe una preocupación internacional ante la aparición de notificaciones por parte de un número creciente de países, de una mayor variedad de nuevas sustancias psicoactivas. Este hecho puede dificultar gravemente la labor de control legal y de prestación de atención sanitaria (44). En 2014, el 39% de los nuevos compuestos reportados fueron los cannabinoides sintéticos, siendo seguidos por las fenetilaminas (18%) y las catinonas sintéticas (15%). De manera que el uso de la marihuana sintética, CS, se ha convertido en tema destacado de los medios de comunicación en el mundo. Un comunicado de prensa habla de “un constante juego del gato y el ratón; cuando se veta un tipo de compuesto, crean otros a los que no alcanza la prohibición, fenómeno que ocurre más con los cannabinoides sintéticos que con cualquier droga”. De este modo, durante los últimos años, los reportes de hospitalizaciones, sobredosis e incluso muertes a causa de este consumo han aparecido en encabezados prominentes en diversos medios.

La droga, que puede fumarse, inhalarse o ingerirse, ha sido comercializada sistemáticamente como un sustituto seguro y legal de la marihuana. Pero uno de los aspectos más impactantes de esta situación, es que nunca se sabe con certeza cuál es el compuesto que se ha utilizado en un determinado envase del “incienso” y que la seguridad no es tal, ante las reacciones diferentes e imprevisibles que se ha comprobado que experimentan los usuarios con el consumo de estos tóxicos. Todos ellos tienen efectos más potentes sobre los receptores de cannabis que los alcaloides naturales.

En general, la evolución de los pacientes con efectos adversos es favorable, pero el médico que atiende emergencias debe conocer estos compuestos. Por una parte, una minoría de los casos puede tener complicaciones severas, cardiovasculares, cerebrovasculares, neurológicas, psiquiátricas y renales. Por otra, la observación de estos cuadros clínicos con una prueba rápida de drogas negativa, puede llevar a un diagnóstico erróneo.

**9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Mechoulam R, Gaoni Y. A total synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, the active constituent of Hashish. *J Am Chem Soc* 1965; 87:3273-75.
2. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346(6284): 561-4.
3. Mechoulam R, Parker L. The endocannabinoid system and the brain. *Annu Rev Psychol* 2013; 64:21-47.
4. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a periferal receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365(6441):61-65.
5. Alvarez JC, Pape E, Grassin-Delyle S, Knapp A. Cannabinoids de synthèse: aspects pharmacologiques. *Toxicol Anal et Clinique* 2015; 27(1):23-32.
6. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Global Smart Update. Special Segment. Synthetic Cannabinoids: Key factors about the largest and most dynamic group of NPS. Volume 13, March 2015, 12 p. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Global\\_SMART\\_Update\\_13\\_web.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_13_web.pdf) [Consulta 16/08/2016]
7. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Synthetic cannabinoids in herbal products. January 2011, 26 p. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic\\_Cannabinoids.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf) [Consulta 16/08/2016]
8. Schwartz M, Trecki J, Edison LA, Steck AR, Arnold JK, Gerona RR. A common source outbreak of severe delirium associated with exposure to the novel synthetic cannabinoid ADB-PINACA. *J Emerg Med* 2015; 48(5):573-80.
9. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Thematic paper. Understanding the 'Spice' phenomenon. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2009, 37 p.
10. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Perspectives on Drugs. Synthetic cannabinoids in Europe. 8 p. Disponible en: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids\\_2016\\_ES.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids_2016_ES.pdf) [Consulta 16/08/2016]
11. De Oliveira Alves A, Spaniol B, Linden R. Cannabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. *Rev Psiq Clin* 2012; 39(4):142-48.
12. Pélissier-Alicot AL. Les cannabinoïdes de synthèse: épidémiologie, modalités de consommations et effets cliniques. *Toxicol Anal et Clinique* 2015; 27(1):33-40.
13. Krondstrand R, Roma M, Thelander G, Eriksson A. Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyltramadol from the herbal blend Krypton. *J Anal Toxicol* 2011; 35(4):242-47.
14. Law R, Schier J, Martin C, Chang A, Wolkin A. Notes from the Field: Increase in Reported Adverse Health Effects Related to Synthetic Cannabinoid Use - United States, January-May 2015. *MMWR* 2015; 64(22):618-19.
15. Trecki J., Gerona R.R., Schwartz M.D. Synthetic cannabinoid-related illnesses and deaths. *N Engl J Med* 2015; 373(2):103-107.
16. Wohlfarth A, Scheidweiler K, Castaneto M, Gandhi A, Desrosiers N, Klette K et al. Urinary prevalence, metabolite detection rates, temporal patterns and evaluation of suitable LC-MS/MS targets to document synthetic cannabinoid intake in US military urine specimens. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(3):423-434.
17. Advisory Council on the Misuse of Drugs. ACMD. Third Generation Synthetic Cannabinoids. 29 p. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/380161/CannabinoidsReport.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/380161/CannabinoidsReport.pdf) [Consulta 12/09/2016]
18. Mustata C, Torrens M, Pardo R, Pérez C, Psychonaut Web Mapping Group, Farré M. Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs. *Adicciones* 2009; 21(3):181-6.

19. Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N. Spice and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom* 2009; 44(5): 832-7.
20. Fattore L, Fratta W. Beyond THC: The new generation of cannabinoid designer drugs. *Front Behav Neurosci* 2011; 5: 60.
21. Spaderma M, Addy PH, D'Souza DC. Spicing thing up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacol (Berl)* 2013; 228(4):525-40.
22. Musshoff F, Madea B, Kernbach-Wighton G, Bicker W, Kneisel S, Hutter M, et al. Driving under the influence of synthetic cannabinoids ("Spice"): a case series. *Int J Legal Med* 2014; 128(1):58-64.
23. Müller H, Huttner HB, Köhrmann M, Wielopolski JE, Kornhuber J, Sperling W. Panic attack after Spice abuse in a patient with ADHD. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43(4): 152-153.
24. Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study. *Drug Alcohol Depend* 2011; 117(2-3):152-7.
25. Hurst D, Loeffler G, McLay R. Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series. *Am J Psychiatry* 2011; 168(10):1119.
26. Zimmermann NS, Winkelmann PR, Pilhatsch M, Nees JA, Spanagel R, Schulz K. Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of "Spice Gold". *Dtsch Arztl Int* 2009; 106(27): 464-467.
27. McQuade D, Hudson S, Dargan PI, Wood DM. First european case of convulsions related to analytically confirmed use of the synthetic cannabinoid receptor agonist AM2201. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69 (3): 373-376.
28. Mir A, Obafemi A, Young A, Kane C. Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. *Pediatrics* 2011; 128(6): e1622-7.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use - Multiple states, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62(6):93-98.
30. Thornton SL, Akpunonu P, Glauner K, Hoehn KS, Gerona R. Unintentional pediatric exposure to a synthetic cannabinoid (AB-PINACA) resulting in coma and intubation. *Ann Emerg Med* 2015; 66(3):343-44.
31. van Amsterdam J, Brunt T, van den Brink W. The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *J Psychopharmacol* 2015; 29(3):254-63.
32. Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radomska-Pandya A, James LP, et al. K2 toxicity: fatal case of psychiatric complications following AM2201 exposure. *J Forensic Sci* 2013; 58(6):1676-80.
33. Klavž J, Gorenjak M, Marinšek M. Suicide attempt with a mix of synthetic cannabinoids and synthetic cathinones: Case report of non-fatal intoxication with AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, alpha-PHP, alpha-PVP and 4-CMC. *Forensic Sci Int* 2016; 265:121-24.
34. Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, et al. Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol* 2014; 38(8):559-62.
35. Karch SB, Drummer OH. *Karch's Pathology of Drug Abuse*. Fifth Edition. CRC Press : Boca-Raton, USA. 2016, p. 820-824.
36. de Jager AD, Warner JV, Henman M, Ferguson W, Hall A. LC-MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine. An Australian perspective. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2012; 897:22-31.
37. Coulter C, Garnier M, Moore C. Synthetic cannabinoids in oral fluid. *J Anal Toxicol* 2011; 35(7):424-30.
38. Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Ogata J, Goda Y. Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products. *Forensic Sci Int* 2010; 198(1-3):31-8.
39. Ozturk S, Ozturk YE, Yeter O, Alpertunga B. Application of a validated LC-MS/MS method for JWH-073 and its metabolites in blood and urine in real forensic cases. *Forensic Sci Int* 2015; 257:165-171.

40. Wohlfarth A, Castaneto MS, Zhu M, Pang S, Scheidweiler KB, Krondstand R, Huestis MA. Penrylindole/Pentylindazole synthetic cannabinoids and their 5-Fluoro analogs produce different primary metabolites: Metabolite profiling for AB-PINACA and 5F-AB-PINACA. *APPS J* 2015; 17(3):660-77.
41. Wurita A, Jasegawa K, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, Suzuki O, Watanabe K. (in press). Identification and quantification of metabolites of AB-CHMINACA in a urine specimen of an abuser. *Leg Med (Tokyo)* 2016; 19:113-8.
42. Uchiyama N, Matsuda S, Kawamura M, Kikura-Hanajiri R, Goda Y. Two new-type cannabimimetic quinolnyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabimimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ABDICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative alpha-PVT and a opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products. *Forensic Toxicol* 2013; 31(2):223-40.
43. Wurita A, Hasegawa K, Minakata K, Gonmori K, Nozawa H, Yamagishi I, et al. Identification and quantitation of 5-Fluoro-ADB-PINACA and MAB-CHMINACA in dubious herbal products. *Forensic Toxicol* 2015; 33(2):213-20.
44. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. UNODC. Informe Mundial sobre las Drogas. Informe Ejecutivo 2015. 15 p. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/wdr2015/WDR15\\_Ex\\_Sum\\_S.pdf](https://www.unodc.org/documents/wdr2015/WDR15_Ex_Sum_S.pdf) [Consulta 23/09/2016]