



## REVISIÓN

# VALORACIÓN MÉDICO LEGAL DEL CONSUMO DE LA MARIHUANA SINTÉTICA

Catalina Hernández Calderón\*

\*

### RESUMEN

La marihuana sintética es una sustancia que ha incrementado su consumo en los últimos años y que conlleva a múltiples implicaciones en la salud de las personas que la utilizan. Este artículo se basa en identificar los principales formas de uso, los síntomas de los evaluados, la fisiopatología de estas sustancias y los riesgos y consideraciones para el manejo de pacientes que consumen cannabinoides sintéticos, así como los criterios Médico Legales que se deben tener presentes en el momento de realizar una valoración de evaluados que utilizan alguna sustancia en la Clínica Médico Forense y en el momento de realizar una autopsia Médico Legal en particular cuando existe la historia reciente del consumo de la marihuana sintética.

**PALAVRAS-CHAVE:** Marihuana sintética, cannabinoides sintéticos, Spice K2, sustancias psicoactivas, muerte por consumo de drogas

### SUMMARY

Synthetic marijuana is a substance that has increased its consumption in recent years and that leads to multiple implications on the health of people who use it. This article is based on identifying the main forms of use, the symptoms of the evaluated ones, the pathophysiology of these substances and the risks and considerations for the management of patients who use synthetic cannabinoids, as well as the Legal Medical criteria that must be kept in mind The time to make an assessment in the Forensic Medical Clinic and at the time of performing a Medical Legal autopsy in particular when there is the recent history of the consumption of synthetic marijuana

**KEY WORDS:** Synthetic marijuana, synthetic cannabinoids, Spice K2, psychoactive substances, death by drug use

\* Médica residente Departamento de Medicina Legal, correo electrónico: [chernandezca@poder-judicial.go.cr](mailto:chernandezca@poder-judicial.go.cr)

Recibido para publicación: 06/07/2017

Aceptado: 08/08/2017

### Introducción

La marihuana sintética es una de las drogas que mayor auge se ha presentado en nuestra sociedad, lo que ha incrementado su utilización y a la vez los efectos adversos y el mayor riesgo de intoxicación, además de los reportes de casos de autopsias que se han presentado con la utilización de esta sustancia en los estudios realizados hasta el momento. Es por esta razón que el médico Forense debe tomar tener en consideración el uso de esta sustancia cuando realiza su valoración en el campo de la Medicina Legal.

Un estudio realizado por Huffman y Dong en 1994, determinó que la casa farmacéutica Pfizer creó algunos compuesto químicos con el fin de buscar un efecto medicinal en los endocannabinoides sintéticos como CP 55.940 en los años 70,



y en los años 80 y 90, otros químicos con la serie HU-210 (Universidad Hebrea), la serie JWH (John W. Huffman), WIN 55.212 y la serie AM (Alexandros Makriyannis) fueron investigados y se determinó que se consideraban cannabinoides, las cuales se comercializaron como alternativas legales de cannabis en Europa. Desde entonces se ha descubierto aproximadamente 120 tipos de cannabinoides sintéticos (Debruyne et al, 2015, Guzel et al, 2017, Ford et al, 2017, Tait et al, 2016).

A los compuestos originalmente descritos en los años ochenta hoy en día, cientos de cannabinoides sintéticos se han categorizado en 14 grupos de diferente estructuras (Baum, 2017).

Cooper, 2016 y Elsheshtawy et al, 2016 manifestaron que el uso de cannabinoides sintéticos como droga recreacional por primera vez en Europa a principios de los años 2000 y en los Estados Unidos en el año 2008.

La creciente popularidad de cannabinoides sintéticos y los graves riesgos asociados con su uso se hizo evidente cuando se incrementaron las llamadas a los centros de control de envenenamiento por el uso de estos productos, los cuales han aumentado en 240% entre el año 2010 y 2011 (Baum et al 2017)

En Hungría, las nuevas sustancias psicoactivas aparecieron en el año 2010 y rápidamente dominó el mercado de drogas ilícitas. (Kassai, 2017).

Hasta 7000 casos de intoxicación por marihuana sintética se informó en los Estados Unidos anualmente (Elsheshtawy et al, 2016). Este incremento también se ha observado últimamente con los casos de intoxicación que se han observado en Costa Rica por parte de las Centros de Salud y que se han dado a conocer en los noticieros locales.

Los estudios han determinado que la marihuana sintética también se ha relacionado con casos de muertes, Ninnemann et al, 2017, determinó que en los Estados Unidos que el consumo de la marihuana sintética ha aumentado de 5 muertes en enero hasta mayo de 2014 a 15 muertes entre enero y mayo del 2015.

### **Existen diferentes formas de consumir los cannabinoides sintéticos entre los cuales se describen:**

1. Los cannabinoides sintéticos se sintetizan y luego se disuelven en etanol o acetona y se pulverizan sobre un material vegetal, que luego se vende en paquetes como incienso, o se prepara como hojas de té, mezclas de hierbas o popurrí y usualmente se etiqueta que indica que el contenido no es para consumo humano. Estos productos se venden bajo una variedad de nombres, incluyendo "Spice", "K2", "Mamba Negra" y "Scooby Snax", "Yucatán" "Chill". Los constituyentes químicos y las concentraciones de compuestos varían entre paquetes y dentro de ellos. (Ninnemann et al, 2017, Cooper, 2016, Debruyne et al, 2015, Baum, 2017).
2. Además, los productos de la marihuana sintética se venden a veces como un polvo de color blanco, comprimidos o capsulas, estas presentaciones se consumen por lo general a través de tuberías llamadas "Bong" o en forma de sellos (Ninnemann et al, 2017, Cooper, 2016, Debruyne et al, 2015, Scocard, 2016).
3. Además su uso se ha incrementado ya que en estos sitios de internet se venden como terapia alternativa para dejar el tabaco por lo que se ha observado en estos medios de internet el uso de cigarros de nicotina (e-cigarrillos) que contienen líquidos con cannabinoides sintéticos han aparecido recientemente como una nueva tendencia y también como una forma más discreta de consumo (Debruyne et al 2015, Scocard, 2016).
4. Se ha publicado recientemente una serie de casos, entre los que se incluyen once usuarios que ingirieron brownies con cannabinoides sintéticos, a la manera del conocido consumo de "cannabis en la torta espacial" (Debruyne et al 2015).



5. Otras vías marginales de administración han sido reportadas o han sido discutidas como la insuflación nasal, ya sea vaporizada o no (Debruyne et al 2015).

### **Accesibilidad de la marihuana sintética**

Los datos anteriores describen el incremento de la marihuana sintética de forma recreacional, la cual se ha aumentado su consumo por varias razones entre las que se destacan:

- a. Su fácil accesibilidad en los sitios de internet (Samaan at al, 2016, Scocard, 2016).
- b. El bajo precio de venta de estas drogas y el deseo de experimentar sentimientos placenteros y los efectos de la relajación (Kassai, 2017, Seely et al, 2013).
- c. La información que ofrecen en los lugares de venta que puede conducir a la suposición incorrecta de que marihuana sintética es segura, incluso también son conocidas como “legal highs” (Kassai, 2017, Seely et al, 2013, Scocard, 2016, Mills et al, 2015).
- d. La falta de detección de los metabolitos que derivan de esta droga en las muestras de orina realizadas en los centros de salud. (Samaan at al, 2016), Scocard, 2016).
- e. Algunos también utilizarlos para reducir su el consumo de cannabis o reducir los síntomas luego de retirar el consumo de cannabis natural (Scocard, 2016).

### **Ley de la marihuana sintética en otros países**

Debido al gran consumo de esta sustancia en países desarrollados, algunos gobiernos han implementado entre sus leyes su prohibición.

Los NPS (nuevas sustancias psicoactivas) se venden como reemplazo de drogas ilícitas, pero a menudo contienen compuestos desconocidos. Son producidos en pequeños laboratorios de escala comercial y en las fábricas clandestinas por grupos de delincuencia organizada. Uno de los grupos más grandes de NPS es cannabinoides sintético (SC), que están destinados a sustituir al cannabis. (Kassai, 2017).

En el 2012, los EE.UU. implementó una legislación que esencialmente ilegalizó a todos los compuestos que incluyeran la marihuana sintética y sus metabolitos. La nueva ley cubre ampliamente todo material o mezcla que contiene cualquier cantidad de agentes “cannabimiméticos”, sus sales, isómeros o sales de isómeros. (Cannaert, 2016).

También, en el Reino Unido, una nueva ley “Máximos legales” se aplica desde mayo de 2016 llamada Ley de Sustancias Psicoactivas, esta nueva ley cubre las sustancias en virtud de sus propiedades definidas por el Consejo Consultivo sobre el Uso Indebido de Drogas. En este sentido, la definición de una sustancia efecto psicoactivo incluye “... Una sustancia que produce una Respuesta en ensayos in vitro cualitativamente idénticos a sustancias Bajo la Ley de Uso Indebido de Drogas de 1971...” (Cannaert, 2016).

Estas leyes han tenido una difícil aplicación debido a que estos cannabinoides sintéticos varían constantemente sus compuestos en los laboratorios clandestinos y por tanto muchas sustancias no son detectadas debidamente.

### **Diferencias entre los cannabinoides naturales (marihuana) y los cannabinoides sintéticos (marihuana sintética)**

A pesar de que se conoce que la marihuana sintética es estructuralmente similar a delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principio activo del cannabis (marihuana natural) existen algunas diferencias entre ambas drogas, como las indicadas a continuación:



- a. Algunos estudios reportan que los miembros de la familia “Spice” son hasta 800 veces más potentes que el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC). (Elsheshtawy et al, 2016, Clayton et al, 2017, Ninnemann et al, 2017). Otras investigaciones indican que algunos compuestos canabioides sintéticos pueden ser funcionalmente 40 a 660 veces más potente que THC (Clayton et al, 2017).
- b. A diferencia de la marihuana, los cannabinoides sintéticos no son derivados de una planta; en cambio, el compuesto se sintetiza en un laboratorio (Clayton et al, 2017).
- c. Los efectos de estos compuestos sintéticos pueden ser similares al compuesto THC natural. El cannabis sintético es más potente y puede resultar en efectos sobre la salud no comúnmente vistos con el THC (Clayton et al, 2017, Wolff et al, 2017).
- d. La marihuana sintética a diferencia de la THC no contienen Cannabidiol, un cannabinoide derivado de la planta de cannabis que posee un efecto ansiolítico y antipsicótico; se cree que la potencia de los canabioides sintéticos combinada con la falta de cannabidiol hacen que generen un alto riesgo de psicosis (Ninnemann et al, 2017, Baum et al, 2017).
- e. Los cannabinoides sintéticos reportaron tener una duración de acción más corta y un tiempo más rápido para alcanzar el máximo efecto que la marihuana natural (Debruyne et al, 2015).
- f. La marihuana, el  $\Delta 9$ THC se metaboliza a una solo metabolito activo 15, se ha informado que con la marihuana sintética se sintetiza en varios metabolitos como JWH-018, JWH-073, AM-2201, UR-144 y XLR-11 que siguen siendo biológicamente activos, ejerciendo una mayor afinidad por el receptor CB1 logrando una mayor potencia y eficacia que  $\Delta 9$ THC, tanto in vitro como in vivo. (Cannaert, 2016).
- g. El uso de la marihuana sintética lleva a más efectos secundarios frecuentes y drásticos que el uso típico de marihuana, debido al hecho de que la marihuana sintética tiene una duración más corta y un pico mayor de acción (Samaan et al, 2016).
- h. Los estudios han reportado que las personas que usan cannabinoides sintéticos usan los servicios de emergencia más a menudo que los que utilizaban marihuana sintética. (Kassai, 2017).

## Fisiopatología

Según Rosenbaum et al, 2012, los cannabinoides sintéticos una vez ingeridos se convierten en diferentes metabolitos activos que se pueden dividir en siete Grupos estructurales:

- (1) naftoilindoles (JWH-018 y JWH- 073)
- (2) naftilmetilindoles
- (3) naftoilpirroles
- (4) Naftilmetilindenos
- (5) fenilacetilindoles (JWH - 250)
- (6)ciclohexilfenoles (CP47, 497)
- (7) cannabinoides clásicos (HU-210)

A pesar de su falta de Similitud con THC, estos compuestos son agonistas de dos de los receptores cannabinoides más importantes (CB1 y CB2), también ejercen actividad sobre otras familias receptoras como la NMDA (Rosenbaum et al, 2012). Se sabe que la marihuana natural (tetrahidrocannabinol), también es un agonista parcial en ambos receptores. (Cannaert, 2016, Guzel et al, 2017).



La mayoría de la marihuana sintética presenta una mayor afinidad, potencia y eficacia en ambos receptores CB1 y CB2 en comparación con los de  $\Delta^9$ THC. (Cannaert, 2016, Cooper, 2016).

Los productos de cannabis incluyendo la marihuana sintética (SM) ejercen todos sus efectos psicotrópicos a través de los receptores cannabinoides CB1. Las neuronas que expresan altos niveles de los receptores CB1 son neuronas gabaérgicas en el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral. (Samaan et al. 2016, Baum et al, 2017).

Los receptores CB1 parecen existir en todo el cerebro, nervios centrales, los tejidos conectivos, las gónadas, las glándulas, hueso, corazón, hígado, pulmón, endotelio vascular y sistema reproductivo (Samaan et al, 2016, Castaneto, 2014, Baum et al 2017, Mills et al, 2015).

Los productos de cannabis activan los receptores CB1, inhibiendo la liberación de aminoácidos y neurotransmisores monoaminas, estos receptores involucrado en la inhibición de la adenilato ciclasa y canales iónicos. Además, los derivados lipídicos, tales como anandamida y 2-araquidonilglicerol, actúan como ligandos endógenos para los receptores CB1 (endocannabinoides). Estos ligandos pueden actuar como mediadores sinápticos retrógrados de los fenómenos de despolarización con posible supresión inducida de inhibición o excitación en el hipocampo y el cerebelo. (Samaan et al. 2016, Scocard, 2016).

La unión agonística a los receptores CB1 dio como resultado efectos de comportamiento incluyendo euforia, elevación o ansiedad, o alteración de la memoria y la actividad motora (Debruyne, 2015, Scocard, 2016).

A su vez, los metabolitos de la marihuana sintética JWH - 015 y JWH - 133, muestran una alta afinidad para los receptores de CB2, pueden afectar el sistema inmunitario modulando la quimiotaxis de linfocitos T y la apoptosis de inducción de atrofia tímica. (Samaan et al. 2016)

Además, estos receptores CB-2 parecen estar presente en la zona marginal del bazo, las amígdalas y células inmunes, especialmente en macrófagos, células B, células asesinas, monocitos, linfocitos T, polimorfonucleares neutrófilos y astrocitos. Por supuesto, las localizaciones de estos receptores CB, como se mencionó ayuda a determinar qué tipo de efectos subyacentes pueden ocurrir, cuando estos receptores CB2 son activados produciendo un efecto pro inflamatorio, además de un aumento en las células inflamatorias, especialmente los neutrófilos (Samaan et al. 2016, Castaneto, 2014, Guzel et al, 2017).

El metabolito JWH-018, uno de los primeros cannabinoides sintéticos identificados, es significativamente más eficaz, tiene mayor afinidad CB1, y tiene un inicio más rápido y menor duración de la acción en relación con THC (Cooper, 2016).

También el metabolito HU-210, otro compuesto identificado en los productos cannabinoides sintéticos, es también más potente y eficaz que el THC, sin embargo, su duración de la acción es casi cinco veces más largo y su inicio de acción es significativamente más lento (Cooper, 2016).

### **Detección de la marihuana sintética**

Una de las principales limitaciones a los que se enfrenta el Médico Forense en su valoración Médico Legal es la dificultad para la detección a través de pruebas de laboratorio de aquellas sustancias que contienen cannabinoides sintéticos.

Las pruebas de rutina de detección toxicológica usadas para detectar la marihuana sintética no están disponible en la mayoría de los hospitales. Esto sugiere que las toxicidades inducidas por fármacos basadas en resultado de la prueba de drogas negativas seguirá subestimando el impacto de la marihuana sintética en la salud. (Elseshtawy et al, 2016).



Además, los productores de productos cannabinoides sintéticos ya sean inhalados o ingeridos cambian frecuentemente las fórmulas para evitar la detección y la regulación la droga en exámenes de orina (Clayton et al, 2017, Ninnemann et al, 2017, Castaneto, 2014, Elsheshtawy et al, 2016).

Se han desarrollado varios cromatogramas de gases líquidos, conectados a métodos de cromatografía de gases-espectrofotometría de masas (GC-MS) para identificar y cuantificar rápidamente los cannabinoides sintéticos en materiales a base de hierbas y en presentaciones en polvo (Debruyne et al, 2015, Rosenbaum et al, 2012, Scocard, 2016, Mills et al, 2015).

Algunos estudios realizados en cuerpos postmortem demostraron que las concentraciones de JWH-018 y JWH-073 determinadas en muestras de sangre completa post-mortem variaron de 0,1 a 199 µg / L y 0,1 a 68,3 µg / L respectivamente.

También se observaron grandes variaciones en los resultados cuantitativos en 23 muestras de pelo de sospechosos de abuso de cannabinoides sintéticos de: 0,4 a 38,9 pg / mg para JWH-018, 0,1 a 0,8 pg / mg para JWH-073, 1,7 a 739,01 pg / mg para AM-2201, 0,1 a 402,0 pg / mg para JWH-122 y 0,2 a 276,0 pg / mg para MAM-2201 (Debruyne, 2015).

Como se describió previamente es de suma importancia para el Médico Legal conocer que las muestras de orina no son una opción en aquellos pacientes que ingieren los cannabinoides sintéticos por lo que se recomienda la GC-MS como la principal prueba de detección de la marihuana sintética.

## Efectos adversos

Es muy importante para el médico legista conocer los principales efectos que se presentan con el uso de los cannabinoides sintéticos como los que se describen a continuación:

En los seres humanos, el uso recreativo de cannabinoides sintéticos genera efectos psicoactivos similares al cannabis, como la relajación, la calma, la euforia, psicosis, la disminución de las inhibiciones, la desorientación, percepción alterada delirios, paranoia, alucinaciones, ansiedad, ataques de pánico, agitación, convulsiones tónico-clónicas, taquicardia, disminución de la coordinación motora y mareos. Los efectos comienzan después de sólo unos minutos de la inhalación y generalmente desaparecen después de aproximadamente 2-6 horas. (Debruyne et al, 2015, Samaan et al, 2016, Clayton et al, 2017, Kassai, 2017).

En un estudio de Vandrey et al., el 87% de las personas que utilizan marihuana sintética reportaron efectos positivos como sensación energética y placentera, pero el 40% informó efectos negativos o no deseados, por ejemplo boca seca, taquicardia y paranoia. (Kassai, 2017).

Con el Spice u otras mezclas que contienen cannabinoides sintéticos, se determinó una serie de casos de lesiones renales en una investigación realizada en el año 2012, cuando se identificó el metabolito XLR-11 y UR-144 en orina, sangre o suero e implicados como causantes de lesiones en el riñón (Debruyne, 2015, Castaneto, 2014).

La insuficiencia renal aguda se han reportado en relación con el consumo XLR-11 y otros cannabinoides sintéticos, los efectos también reportados incluyen vómitos, dolor abdominal, aumento de la creatinina y también rhabdomiclisis (Scocard, 2016).

El Centros para el Control de Enfermedades en los Estados Unidos identificó 16 casos de insuficiencia renal aguda durante nueve meses, presentando típicamente como náuseas, vómitos y dolor en los flancos con elevación de la creatinina sérica (rango 3,3-21,0 mg / dl). La exposición de los cannabinoides sintéticos se confirmó analíticamente en



seis de los siete casos examinados (especialmente con los metabolitos XLR-11, UR - 144). También hubo evidencia de un aumento del recuento de glóbulos blancos, proteinuria y hematuria. Además las biopsias renales realizadas en una serie de ocho pacientes se encontraron cinco pacientes con nefritis intersticial aguda (Tait et al, 2016).

Los efectos adversos graves, que requieren atención médica, no son infrecuentes con el consumo de la marihuana sintética, de hecho, el riesgo relativo del tratamiento médico después del uso de la marihuana sintética ha sido reportado ser 30 veces mayor que la asociada con el uso de formas naturales de cannabis. (Cannaert, 2016).

Las complicaciones médicas graves se desarrollaron después de exposiciones subagudas (> 24 horas después de la ingesta (Castaneto, 2014).

Los efectos graves incluyen efectos cardiotóxicos (infarto de miocardio), insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria, rhabdomiólisis, hipopotasemia, accidente cerebrovascular isquémico, problemas gastrointestinales incluyendo síndrome de hiperémesis cannabinoide, hipertermia, coma y muerte, a través del suicidio, reacción, o sobredosis (Cannaert, 2016, Samaan et al, 2016, Sherpa et al, 2015, Clayton et al, 2017, Castaneto, 2014, Kassai, 2017, Cooper, 2016, Kak et al, 2016).

## Efectos cardiovasculares

Es muy importante para el médico Legista conocer los efectos que la marihuana sintética produce en el sistema cardiovascular, entre los que se detallan a continuación:

Los cannabinoides sintéticos ejercen su potente efecto sobre el miocardio de la siguiente manera:

1. A través de la interacción con diferentes receptores.
2. Genera un exceso de catecolaminas (Elsheshtawy et al, 2016).
3. Los estudios in vitro en los animales, detectaron que existe un efecto del cannabis en el miocardio ya sea a través de los centros cerebrales o mediante la efecto directo sobre el tono vascular (Elsheshtawy et al, 2016).
4. Se demostró que la marihuana aumenta la función ventricular izquierda y aumenta la frecuencia cardíaca a través de la excesiva liberación de las catecolaminas durante pocas horas después de la exposición (Elsheshtawy et al, 2016).
5. Se mostró que la THC aumenta el gasto cardíaco hasta un 30% y la frecuencia cardíaca en un 20-100% de una manera dependiente de la dosis consecuente (Elsheshtawy et al, 2016, Baum et al, 2017, Scocard, 2016)
6. THC también puede facilitar la conducción del nódulo atrioventricular y disminuir la resistencia vascular periférica. Estos efectos observados aumentan de la demanda de oxígeno del miocardio y disminuye el suministro de oxígeno al miocardio, favoreciendo la aparición de infarto de miocardio (Elsheshtawy et al, 2016).
7. El uso de la marihuana sintética se asocia a una enfermedad ventricular, hipertensión taquicardia y fibrilación ventricular en algunos casos. (Elsheshtawy et al, 2016, Sherpa et al, 2015, Baum et al 2017).
8. Se ha propuesto que los cannabinoides sintéticos tienen un efecto deletéreo en la circulación microcirculatoria coronaria, dando como resultado el fenómeno de flujo coronario lento reversible y el aumento del tono simpático (Sherpa et al, 2015)

El impacto puede conducir a la aparición de infarto de miocardio e incluso arritmias mortales (Elsheshtawy et al, 2016).

## Efectos cerebrales

Con respecto a los efectos que se pueden ejercer en el Sistema Nervioso Central se encontraron los siguientes:

1. Los productos de cannabis, parecen tener un efecto vasodilatador directo sobre los vasos sanguíneos cerebrales. Parece que fumar estos productos produce un aumento relacionado con la dosis detectada en la sangre en los



- humanos, lo cual es consistente en el desarrollo de la vasodilatación cerebral. La vasodilatación cerebral, a su vez, puede provocar hipotensión profunda (Samaan et al, 2016, Wolff et al, 2017).
2. La activación de los receptores CB1 por la marihuana sintética puede tener efectos secundarios centrales, como ataxia y catalepsia (Samaan et al, 2016).
  3. Se han notificado casos de ictus isquémico con uso de cannabinoides sintéticos, los mecanismos propuestos incluyen arritmia con embolismo y vasoconstricción cerebral reversible (Sherpa et al, 2015, Wolff et al, 2017)
  4. También los receptores CB1 ejercen su efecto principalmente en los ganglios basales y en el sistema límbico y en el cerebelo. Cuando los receptores CB1 se activan, tienden selectivamente a inhibir la actividad de adenilato ciclasa, que, consecutivamente, puede afectar la percepción, la memoria y el movimiento (Samaan et al, 2016).
  5. Otros efectos negativos que se observan en ciertos individuos susceptibles asociados con la unión al receptor CB1 puede incluir disforia y actividad psicotomimética (Samaan et al, 2016).
  6. La estimulación de los receptores agonistas de CB2 que se localizan en las neuronas del tronco encefálico activan el araquidonilglicerol y endocannabinoides, que también actúan sobre los receptores CB1. Esto, a su vez, crea efectos significativos en el SNC, como confusión, trastornos del movimiento y agitación (Samaan et al, 2016).
  7. Los estudios clínicos describieron los efectos secundarios al fumar marihuana sintética, como las convulsiones generalizadas secundarias al uso de estos derivados de cannabis sintéticos entre los que se destacan los metabolitos JWH-018, JWH-081, JWH-250, y AM-2201 (Samaan et al, 2016).
  8. El accidente cerebrovascular isquémico se describe con más frecuencia con el uso de los cannabinoides sintéticos, según los estudios realizados (87%) que los accidentes cerebrovasculares hemorrágicos (9%) (Wolff et al, 2017).

### **Intoxicación por marihuana sintética**

Los efectos tóxicos de los cannabinoides sintéticos resultan del tipo, mezcla y cantidad del producto usado (Clayton et al, 2017).

La composición continuamente cambiante de los productos de cannabinoides sintéticos hace que el tratamiento de la toxicidad sea particularmente desafiante debido a que los compuestos individuales varían en potencia, eficacia y duración de acción, haciendo sus efectos impredecibles (Cooper, 2016).

Kassai, 2017, Castaneto, 2014, llevaron a cabo una revisión de la literatura sobre la intoxicación por marihuana sintética aguda y se encontró que los pacientes informaron que la intoxicación ocurrió en 2-5 h, dicha intoxicación duró aproximadamente 24 h.

En una revisión sistemática realizada se detectó que sólo 26 artículos de intoxicación aguda reportaron detección de cannabinoides sintéticos en el suero, sangre, fluido oral u orina (Castaneto, 2014).

Los signos físicos incluyeron pupilas dilatadas, conjuntivas enrojecidas, náuseas y vómitos, dificultad para hablar, dificultad para respirar, hipertensión, taquicardia (hasta 180 lpm), arritmias, dolor torácico, prolongación del QT, contracciones musculares, sudoración y palidez de la piel (Castaneto, 2014, Scocard, 2016).

Con respecto a las intoxicaciones agudas por marihuana sintética, las personas que se administraron cannabis sintético informaron sobre el nivel de intoxicación y cambios de comportamiento como sentimientos flotantes, estar soñoliento, una sensación de alteración del tiempo, menos sociabilidad, más locuacidad, empeoramiento de la memoria, incapacidad para pensar con claridad, agitación o irritabilidad paranoia, ansiedad, confusión, dificultades para dormir, alucinaciones y la disminución del impulso sexual. (Kassai, 2017, Castaneto, 2014).

También el uso de la marihuana sintética se ha asociado con otros trastornos neurológicos y toxicidades psiquiátricas. Los informes de casos han identificado actividad de tipo convulsivo, catatonia e incluso comportamientos de automutilación en personas intoxicadas en estas sustancias (Kak et al, 2016).





Adicionalmente, un segundo derivado de Cannabis sintético, el CP-47.497, también demostró que la intoxicación aguda por su uso incluyó agitación, desorganización, paranoia y delirios grandiosos, (Samaan et al, 2016).

Existen informes sobre la aparición de la psicosis aguda y duradera provocada por el uso de cannabinoides sintéticos los cuales se están incrementando en la literatura clínica, pero el mecanismo de la psicosis sigue siendo poco comprendido y ningún estudio controlado ha caracterizado aún el efecto pro-psicótico. Además el uso agudo de cannabinoides sintéticos puede provocar síntomas de paranoia, comportamiento desorganizado, alucinaciones visuales y auditivas y pensamientos suicidas, que persisten mucho más que los efectos cannabinoides más típicos como la depresión motora y la ansiedad (Ford et al, 2017).

Es posible que la activación crónica de los receptores cannabinoides CB2 por la marihuana sintética de como resultado una activación del receptor de serotonina 5-HT2A función que contribuye a la ansiedad y la psicosis a menudo observadas después de la exposición a cannabinoides sintéticos (Ford et al, 2017).

Otra de las intoxicaciones agudas por el uso de los metabolitos del cannabinoide sintético, el JWH-018 (a.k.a. spice), está asociado con la ansiedad, la exacerbación de los delirios paranoides, delirios de control, auditivos y visuales alucinaciones, agitación, desorganización, confusión e ideas de referencia, así como taquicardia y hipokalemia (Samaan et al, 2016).

Un estudio realizado en el Instituto de Investigación Forense, de Cracovia Polonia entre el año 2013 al 2014, donde se examinó un grupo de individuos que ingresaron con cuadro de intoxicación, cuya sangre contenía como única sustancia un cannabinoide sintético, el UR- 44, los sujetos presentaron una sobredosis con síntomas incluyendo taquicardia, mala coordinación, marcha inestable, náusea, desorientación, disforia, visión borrosa, incapacidad para comunicarse, alucinaciones extremas, convulsiones y la pérdida de conciencia. Estos datos obtenidos confirman la teoría anterior sobre la influencia de UR- 144 sobre el rendimiento psicomotor (Adamowicz et al, 2017).

Los pacientes tratados por intoxicación de cannabinoides sintéticos que requirieron atención ambulatoria informaron fumar una dosis de al menos 4,6 g de cannabinoides sintéticos, mientras que aquellos que requirieron desintoxicación médicamente supervisada en una unidad de pacientes hospitalizados informaron fumar un promedio de 5,2 g por día (Cooper, 2016).

## **Síntomas de abstinencia**

Existen síntomas que aparecen en las personas consumidoras de marihuana sintética que se podrían confundir con una intoxicación por lo que es necesario referirnos a ellas:

Wiesbeck et al., reportó que los síntomas de abstinencia incluyendo agitación, taquicardia, irritabilidad, ansiedad y cambios de humor los cuales fueron reportados por personas que utilizaron marihuana sintética. (Kassai, 2017, Debruyne 2015).

La interrupción abrupta del uso diario de cannabinoides sintéticos se ha asociado con síntomas graves, incluyendo convulsiones recurrentes y riesgos cardiovasculares y respiratorios como dolor torácico, palpitaciones y disnea. (Cooper, 2016).

En un estudio realizado en Auckland (Nueva Zelanda), los pacientes que retiraban los cannabinoides sintéticos necesitaban un apoyo intensivo para el control de su abstinencia, incluyendo hospitalizar a los pacientes para su medicación y admisión a un servicio de desintoxicación (Debruyne 2015).

Muchos efectos adversos asociados con intoxicación aguda son idénticos a algunos síntomas de abstinencia; por lo tanto, se tratan de manera similar. Los pacientes que presentan irritabilidad, agitación, temblores, pesadillas, insomnio,



dolores de cabeza, ansiedad, ataques de pánico y convulsiones asociadas ya sea con la intoxicación aguda o con la abstinencia (Cooper, 2016, Baum et al 2017).

## Mortalidad

Las investigaciones sobre el consumo de los cannabinoides sintéticos se han relacionado con la mortalidad de algunas personas como veremos a continuación.

El metabolito del canabinoide sintético MAM2201 (dosis y vía de administración desconocida) se relacionó con la muerte de un hombre japonés de 59 años que fue encontrado fallecido en su casa, este metabolito MAM2201 fue detectado en su sangre femoral (1,24 µg / L), el cerebro, los órganos del cuerpo y los tejidos adiposos. Debido a que no había signos de lesión física y el difunto no presentaba antecedentes personales patológicos, se consideró como causa de muerte la intoxicación con MAM2201 (Castaneto, 2014).

En Suecia, un hombre de 17 años de edad se encontró afuera de su vivienda con una temperatura ambiente de 6-8 ° C, se detectó que el difunto falleció por hipotermia e intoxicación aguda por canabinoide sintético ya que se reportó que antes de la muerte del hombre, un amigo informó que el fallecido había fumado una hoja de hierba. El amigo tomó dos bocanadas, se puso mareado y sintió entumecimiento en sus manos por lo que dejó de fumar, sin embargo manifestó que la última vez que vio al fallecido seguía fumando afuera de su casa. El análisis de los resultados de la autopsia reveló JWH-210 en la sangre femoral post-mortem (12,3 µg / L) del fallecido (Castaneto, 2014).

Un hombre de 26 años fue encontrado muerto en su apartamento con varias bolsas que contenían metoximetina, en los exámenes postmortem se confirmaron concentraciones sanguíneas en el fémur de 8,6 µg / kg de metoximetamina y tres cannabinoides sintéticos (AM694, AM2201 y JWH-018, todas <1pg / g). Aunque la muerte se atribuyó a la sobredosis de metoximetamina, la presencia de los cannabinoides sintéticos también puede haber contribuido con su muerte (Castaneto, 2014).

Además un paciente de 20 años de edad que desarrolló Hipertermia maligna y murió en su séptimo día de su hospitalización, según se informa había fumado una preparación comercial de canabinoide sintético conocida como "Mr Big Shot". En la actualidad, el mecanismo de hipertermia inducida por el canabinoide sintético aún sigue siendo desconocido (Ford et al, 2017).

Shanks y sus colegas informan sobre los resultados de las muestras de laboratorio realizadas de cannabinoides sintéticos recogidas durante 18 autopsias, aunque el enfoque del documento fue principalmente un enfoque metodológico y de descripción del análisis de JWH-018 y -073 en sangre postmortem. El mismo equipo informó sobre cuatro muertes relacionadas con cannabinoides sintéticos, con arritmias cardíacas repentinas o convulsiones sugeridas como mecanismo potencial en tres de casos, mientras que en el cuarto caso se observó una insuficiencia hepática y renal.

Como lo señalan los ejemplos anteriores, cada día se están identificando personas fallecidas que mueren en relación con el uso de los metabolitos de la marihuana sintética, por dicha razón los Médicos Forenses deben tomar en consideración esta sustancia, en especial cuando existe una historia clara en relación con su consumo.

## Manejo médico

Según Debruyne, 2015 y Samaan et al, 2016 determinaron que una de las principales medidas para el manejo médico que se deben tomar en los casos de intoxicaciones y síntomas de abstinencia por el consumo de cannabinoides sintéticos se incluyen:



- 1) Obtener una historia psiquiátrica completa, en los casos de una psicosis es necesario realizar una evaluación completa del estado mental y una evaluación o seguimiento de un paciente antes de determinar la etiología de un episodio psicótico agudo. Esto ayudaría a definir si el episodio psicótico agudo puede ser secundario a una sustancia (en este caso por el uso de la marihuana sintética) o secundario a una enfermedad psiquiátrica crónica.
- 2) Un panel metabólico básico con niveles de glucosa en sangre, concentraciones de electrolitos en suero, pruebas de función hepática y renal.
- 3) Un hemograma completo con estudios de coagulación.
- 4) Marcadores cardíacos y electrocardiograma seriados.
- 5) Creatinina quinasa total.
- 6) La pantalla de toxicología de la orina típicamente disponible no detectará cannabinoides sino que podría ser útil para detectar otras posibles sustancias ingeridas.
- 7) Los métodos cromatográficos asociados a la espectrometría en masa (GS-MS) permitirían identificar con éxito los cannabinoides sintéticos.
- 8) Los electrocardiogramas pueden ser útiles especialmente si el paciente está profundamente taquicardico.
- 9) El electroencefalograma podría ser indicado si se sospecha o se observa una convulsión.

Es de suma importancia señalar que si el paciente presenta signos y síntomas consistentes con el cannabis y simultáneamente con una muestra de cannabinoide natural negativa, los médicos deben sospechar el uso de cannabinoides sintéticos. (Debruyne, 2015).

## Conclusiones

- Para el Médico Legista que valora el consumo de aquellas personas que presentaron un consumo reciente de la marihuana sintética se recomienda:
- Tomar en consideración la sintomatología del evaluado, incluyendo parte de los datos de su expediente médico y de los exámenes de laboratorios realizados, así como los exámenes de gabinete
- Muchos efectos adversos asociados con intoxicación aguda son idénticos a algunos síntomas de abstinencia, por lo que se recomienda realizar una adecuada historia clínica y en caso de fallecimiento un informe de muerte en investigación que incluya las entrevistas con los familiares para lograr realizar la diferenciación.
- Uno de los principales efectos de la intoxicación por marihuana sintética a diferencia de la marihuana natural es la aparición de psicosis o la aparición precoz de un cuadro de psicosis en aquellos pacientes con alguna patología psiquiátrica, por lo que es importante conocer la sintomatología del evaluado y los antecedentes psiquiátricos previos que este presenta para detectar si existe una relación de causalidad con los cannabinoides sintéticos.
- Los cannabinoides sintéticos no se detectan con pruebas de orina, si se sospechan de los síntomas se deben hacer gases-espectrofotometría de masas (GC-MS) como prueba confirmatoria en el caso de evaluados que se sospecha de consumo de marihuana sintética.  
Según lo consultado al Jefe de la Sección de Toxicología del Laboratorio de Ciencias Forenses para el presente año (diciembre 2017) se implementara un equipo llamado Randox Toxicology elaborado por una empresa británica el cual costa de un Bioship de tamizaje para detección de cada uno de los tipos de cannabinoides sintéticos, estas muestra pueden ser tomadas en sangre, humor vítreo y saliva, en caso de que alguna de estas pruebas sea positiva se realizara la prueba confirmatoria (gases – espectrofotometría de masas).
- En caso de autopsias se recomienda realizar pruebas de sangre periférica o análisis de dichos tóxicos en muestras de elementos pilosos.



- Tener en cuenta que una intoxicación por cannabinoides sintéticos puede producir daños en el miocardio (efectos cardiotóxicos), insuficiencia renal aguda, depresión respiratoria, rabdomiólisis, accidente cerebrovascular isquémico.
- A nivel cerebral si se sospecha del consumo de estas sustancias puede existir la posibilidad de aparición de convulsiones o accidente cerebrovascular isquémico por lo que en caso de autopsias se recomienda realizar un estudio neuropatológico del cerebro.
- Se debe tomar en consideración la posibilidad del consumo de la marihuana sintética, en los casos de sospecha de muerte súbita con historia de crisis convulsivas o hallazgos de infarto de miocardio o insuficiencia renal aguda, ya sea que se evidencie en el expediente médico previo al ingreso durante la intoxicación con cannabinoides sintéticos

Es importante tener presente que la utilización de los cannabinoides sintéticos se está incrementado cada vez más en nuestra sociedad y existe la posibilidad de intoxicaciones por su consumo con alto riesgo de muerte, por lo que el Médico Legista lo debe tener en consideración para sus valoraciones Médico Legales tanto la sintomatología, la fisiopatología y los efectos adversos que puedan presentarse.

## Bibliografía

- 1) Annelies Caninaert et al. (2016). Detection and Activity Profiling of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites with a Newly Developed Bioassay. *Analytical Chemistry*, 88, 11476-11485.
- 2) Szilvia Kassai. (2017). Assessing the experience of using synthetic cannabinoids by means of interpretative phenomenological analysis. *Harm Reduction Journal*, 14, 1-10.
- 3) Moustafa Elsheshtawy et al. (2016). Synthetic Marijuana Induced Acute Nonischemic Left Ventricular Dysfunction. *Case Reports in Cardiology*, 1, 1-4
- 4) John Samaan et al. (2016). Synthetic Cannabis Overdose and Withdrawal in a Young Adult: A Case Report, Commentary on Regulation, and Review of the Literature. *Case Reports in Psychiatry*, 3640549, 1-7.
- 5) Heather B. Clayton et al. (2017). Health Risk Behaviors With Synthetic Cannabinoids Versus Marijuana. *American Academy of Pediatrics*, 139, 4.
- 6) Andrew L. Ninnemann et al. (2017). Longitudinal Predictors of Synthetic Cannabinoid Use in Adolescents. *American Academy of Pediatrics*, 139, 1-7.
- 7) Ziva D. Cooper. (2016). Adverse Effects of Synthetic Cannabinoids: Management of Acute Toxicity and Withdrawal. *Curr Psychiatry Rep*, 52, 1-19.
- 8) Danièle Debruyne, Reynald Le Boisselier. (2015). E merging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 6, 113-119.
- 9) Michael B. Gatch, Michael J. Forster. (2014).  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol-Like Discriminative Stimulus Effects of Compounds Commonly Found in K2/Spice. *Behav Pharmacol*, 25 (8), 750-757.
- 10) Marisol S. Castaneto. (2014). Synthetic Cannabinoids: Epidemiology, Pharmacodynamics, and Clinical Implications. *Drug Alcohol Depend*, 12, 1-60.
- 11) Kathryn A. Seely et al. (2013). Forensic investigation of K2, Spice, and "bath salt" commercial preparations: A three-year study of new designer drug products containing synthetic cannabinoid, stimulant, and hallucinogenic compounds. *Forensic Science International*, 233, 416-422.
- 12) Christopher D. Rosenbaum et al. (2012). Here Today, Gone Tomorrow...and Back Again? A Review of Herbal Marijuana Alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, Salvia divinorum, Methoxetamine, and Piperazines. *J. Med. Toxicol*, 8, 15-32.
- 13) Dolkar Sherpa et al. (2015). Synthetic cannabinoids: the multi-organ failure and metabolic derangements associated with getting high. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 27540, 1-6.
- 14) Regan A. Baum et al. (2017). Suspected Synthetic Cannabinomimetic Intoxication: Case Series and Review. *Journal of Pharmacy Practice*, 1, 1-6.
- 15) Piotr Adamowicz et al. (2017). The effects of synthetic cannabinoid UR-144 on the human body—A review of 39 cases. *Elsevier*, 9, 31-34.



- 17) Valérie Wolff et al. (2017). Strokes are possible complications of cannabinoids use. Elsevier, 1, 1-9.
- 18) Derya Guzel et al. (2017). Alterations of the hematologic cells in synthetic cannabinoid users. J Clin Lab Anal., 1, 1-7.
- 19) Benjamin M. Ford et al. (2017). Synthetic Pot: Not Your Grandfather's Marijuana. Trends in Pharmacological Sciences, 38, 257-276.
- 20) Amandine Scocard. (2016). Cannabinoïdes desynthèse: une nouvelle matrice des addictions. ElsevierMasson, 1, 1-12.
- 21) Manisha Kak et al. (2016). Buzz Juice: Neurological sequelae of synthetic cannabinoids. Journal of Clinical Neuroscience, 1, 1-2.
- 22) Brooke Mills et al. (2015). Synthetic Cannabinoids. The American Journal of the Medical Sciences, 350, 59-62.
- 23) Brooke Mills et al. (2015). Synthetic Cannabinoids. The American Journal of the Medical Sciences, 350, 59-62.
- 24) Robert J. Tait et al. (2016). A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. Clinical Toxicology, 54, 1-13.