GHB O ÉXTASIS LÍQUIDO

Mireya Hijosa Basarte. Servicio de Urgencias CHN

INTRODUCCIÓN

- Es un depresor del sistema nervioso central que es usado recreativamente como una "droga de fiesta" con una amplia variedad de formulaciones, patrones de uso y riesgos para la salud.[1]

- Se produce de forma natural en humanos. Es un neurotransmisor o neuromodulador fisiológico.

- Se sintetizó por primera vez en Francia por H. Laborit en 1962, como anestésico hipnótico, como un análogo del ácido gamma aminobutírico (GABA) capaz de cruzar la barrera hematoencefálica.[2]

- Se encontró que tenía efectos analgésicos inadecuados y efectos secundarios significativos, incluyendo mioclonías y delirium de emergencia, y no recibió aprobación en los Estados Unidos.

- En la década de 1980 se comercializó para ayudar a la pérdida de peso y se vendía en tiendas de alimentos saludables. Posteriormente, el uso recreativo de GHB se generalizó para efectos eufóricos, sexuales, estimulantes y relajantes.

- Tras la notificación de efectos adversos y la promulgación de restricciones gubernamentales sobre el GHB aparecieron en escena la gamma butirolactona (GBL) y el 1,4 butanodiol (BD). Se trata de dos solventes industriales comunes, que se popularizaron como "suplementos dietéticos" y fueron promovidos para culturismo, pérdida de peso, el sueño, y en el tratamiento de la depresión, la ansiedad, y la dependencia de alcohol y drogas. Ambos (GBL y BD) se metabolizan rápidamente a GHB, con los mismos efectos clínicos.

- Los acontecimientos adversos y la subsiguiente regulación de los "complementos" GBL y BD llevaron a la venta de ambos compuestos como solventes "no tóxicos" y "orgánicos", "productos de limpieza" y "muestras químicas" para evitar su detección y procesamiento.[3] Estos productos fueron sustituidos por GBL industrial y BD vendidos en Internet a través de empresas no reguladas en Asia y Europa. Los suplementos analógicos, como "Potion 9", también se han comercializado fraudulentamente en Internet en los últimos años como "potenciadores del humor", promovidos principalmente para efectos pro-sexuales, pero sin revelar BD en las etiquetas de los productos ni en los sitios web.

- Uso actual del GHB: deshabituación alcohólica y narcolepsia.

- El consumo crónico produce dependencia y tolerancia. Al cesar el consumo reiterado produce síndrome de abstinencia que aparece a las pocas horas y puede durar de 3-10 días.

FARMACOLOGÍA

- El GHB es un ácido graso de cadena corta, incoloro, inodoro, soluble en agua y de sabor ligeramente salado. Se puede encontrar como un polvo blanco en forma de sal.

Existe endógenamente en el tejido de mamíferos. Es un metabolito y precursor del ácido gamma-aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibidor. GHB interactúa con receptores específicos de GHB y también actúa como un agonista directo de los receptores GABA-B.[4] En altas dosis puede ejercer efectos adicionales similares a GABA mediante la conversión a GABA. GHB afecta a múltiples sistemas de neurotransmisores, incluidos los de los opioides, dopamina, serotonina, glutamato y la acetilcolina.

- Gamma butyrolactone (GBL) y 1,4 butanediol (BD) son análogos de GHB que se metabolizan rápidamente a GHB después de la ingestión, con los mismos efectos tóxicos y recreativos.

- Los estudios en animales demuestran que GBL tiene una absorción más rápida, una mayor solubilidad lipídica, mayores concentraciones séricas y efectos hipnóticos más prolongados que el GHB.

- BD es un alcohol alifático endógeno que se convierte en gamma hidroxibutiraldehído y posteriormente en GHB por alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa, respectivamente. Al igual que con GBL, los efectos son mediados a través de GABA-B y GHB receptores. En contraste con GBL, que parece ejercer efectos únicamente a través de la conversión a GHB, BD puede ejercer efectos tóxicos independientes de su metabolismo a GHB. La investigación en animales también sugiere posibles interacciones entre BD y el etanol debido a la competencia por la alcohol deshidrogenasa.

CINÉTICA

- El GHB se absorbe rápidamente y se elimina después de la ingestión oral.

- La eliminación es bifásica: la primera fase se produce a niveles plasmáticos por encima de 25 a 50 mg / L (dosis superiores a 30 mg / kg) y exhibe una cinética de orden cero con una disminución rápida y lineal de los niveles. Esto es seguido por una más lenta, de primer orden de eliminación.

- La eliminación de la tasa de limitación se vuelve aún más relevante en los casos de toxicidad GHB de mayores dosis recreativas.[5] Después de dosis orales únicas de 25 a 72 mg / kg, los niveles séricos medios de GHB oscilan entre 40 y 130 mg / l. El tiempo medio para alcanzar los niveles máximos de sangre oscila entre 36 y 57 minutos, y la semivida de eliminación media es de entre 30 y 52 minutos.

- BD se metaboliza rápida y ampliamente a GHB, con plasma GHB detectable en la mayoría de los sujetos dentro de los 5 minutos de la ingestión.

- Existe una variabilidad intersujeto significativa en los parámetros farmacocinéticos de GHB y BD. La variabilidad puede deberse a diferencias en la biodisponibilidad, la velocidad de absorción, las actividades de la enzima metabolizadora del fármaco o la tolerancia resultante del uso crónico.

- Metabolismo: el GHB se metaboliza a través de varias vías intracelulares, la más importante de las cuales produce ácido succínico, que a su vez entra en el ciclo del ácido tricarboxílico (es decir, Krebs). La recuperación del GHB en la orina oscila entre el 1,2 y el 5% donde se detecta por espectrometría de masas en las 12 primeras horas de su consumo.

- Se ha demostrado que los alimentos reducen las concentraciones plasmáticas máximas y la absorción sistémica del GHB. La co-administración de etanol eleva de forma insignificante las concentraciones plasmáticas máximas y la semivida de eliminación de GHB. En mayores dosis recreativas, sin embargo, tales elevaciones podrían resultar en una mayor toxicidad clínica. El género

no afecta a la cinética.

- Los efectos clínicos y EEG del GHB comienzan rápidamente, típicamente dentro de los 15 a 20 minutos de una dosis oral, con efectos clínicos máximos alcanzados entre 30 y 60 minutos.[6] La dosificación intravenosa produce el inicio de los efectos cognitivos en 5 minutos. GHB manifiesta una pronunciada curva dosis-respuesta. El inicio de la sedación y la pérdida de conciencia son usualmente abruptos, al igual que la recuperación.

- La duración de los efectos clínicos del GHB es dependiente de la dosis y oscila entre 2,5 y 4 horas.

- Detección: GHB se puede detectar en el cabello incluso meses después de su ingestión. Para detectar GHB en la orina, la muestra debe tomarse en las primeras 8-12 horas tras consumo. En algunos casos, sin embargo, se lleva a cabo una extensa selección de fármacos y El GHB ha sido confirmado por cromatografía de gases y espectrometría de masas.[7]

CONSUMO RECREACIONAL

- Las formulaciones actualmente disponibles de GHB y sustancias relacionadas incluyen gamma butirolactona industrial (GBL) y 1,4 butanodiol (BD), suplementos ilícitos, suministros callejeros, GHB sintetizado en casa (a partir de recetas disponibles en Internet) y formulaciones farmacéuticas. El uso actual de GHB y análogos ilícitos se limita principalmente a GHB líquido y GBL. BD también está disponible en forma líquida, pero se ha comunicado menos comúnmente desde principios de los años 2000. El GHB líquido es inodoro y claro, con un sabor salado o jabonoso. Los suplementos y disolventes de GBL y BD, según se informa, tienen un sabor químico y también pueden tener colorantes, olores y aromatizantes añadidos. GHB también se ha vendido en forma de polvo y GBL y BD se han vendido en forma de cápsula. Existen listas de productos que contienen GHB, GBL y BD y términos de argot.

- Las concentraciones del producto varían ampliamente. Las dosis de la calle se informó que varían de 500 mg a 5 g por cucharadita. Las dosis recreativas de GHB (es decir, para los efectos eufóricos) son de aproximadamente 2,5 gramos, pero varían ampliamente. Los usuarios dependientes informan del desarrollo de la tolerancia y pueden usar hasta 7 g por dosis varias veces al día.

- La toxicidad del GHB puede ser agravada por contaminantes o aditivos tóxicos en disolventes, removedores de pintura y limpiadores GBL o BD, así como hidróxido de sodio no disuelto y otros contaminantes usados en el GHB sintetizado en el hogar.

- Se vende en pequeñas botellas (botes, potes o biberones) de 0.75- 2.5 g con un precio/botella de ≈ 9-12-15 € que se utiliza para 2 o 3 dosis.

- Consumo: 1-2 botellas/ noche hasta 8 botellas el fin de semana que se bebe directamente o se mezcla con otras bebidas.

CLÍNICA

- Efecto
  - Dosis de 10 mg/kg VO: desinhibición.
  - Dosis de 20-30 mg/kg VO: perturbación de las funciones cognitivas.
  - Dosis de 40-50 mg/kg VO: desde disminución del nivel de conciencia hasta el coma.

- Como droga
  - Con intencionalidad afrodisíaca y euforizante: desinhibición y aumento de las percepciones táctiles con orgasmos más intensos. Aumento de la sociabilidad, de la placidez y de la sensualidad así como de la percepción tridimensional, de la sensación de belleza y de la capacidad de comunicación. No deja resaca.
  - Con intencionalidad delictiva: "sumisión química" por sus efectos sedativos rápidos y amnésicos administrada en las bebidas.
  - AGRESIÓN SEXUAL: El GHB se utiliza para facilitar la agresión sexual debido a su inicio rápido, efectos desinhibitorios y amnésicos, y la rápida eliminación de la sangre y la orina, lo que hace que el fármaco sea difícil de detectar. La intoxicación voluntaria con GHB pone a los individuos en riesgo de asalto sexual y comportamientos sexuales de riesgo. Los hallazgos que sugieren una agresión sexual incluyen quejas de lapsos inexplicables en la memoria, inicio repentino de intoxicación fuera de proporción al consumo de etanol o nivel de etanol de sangre reportado y ropa ausente o desaliñada. Los síntomas consistentes con intoxicación por GHB (por ejemplo, agitación, sedación, coma) pueden estar presentes.

- Intoxicación aguda
  - Efectos tóxicos: dosis-dependientes y aparecen en ingestas ≥ 2.5 g.
  - Dosis < 1.5-2 g pueden ser tóxicos al asociarse a otro depresor del sistema nervioso central al potenciarse efectos: alcohol, marihuana, benzodiacepinas, neurolépticos y heroína.
  - Al contrario de los derivados anfetamínicos (pastillas de éxtasis) produce hipotensión, bradicardia e hipotermia. Asimismo puede producir depresión respiratoria.
  - Reacciones tóxicas menores: náuseas y vómitos por lo que debe ingerirse en ayunas, cefalea, bradicardia, incontinencia urinaria, mareo, temblor, midriasis, hipotermia y euforia.
  - Reacciones tóxicas mayores: convulsiones tónico-clónicas, movimientos musculares clónicos, ataxia, confusión, agitación, delirio, alucinaciones e HTA.[8]
  - Coma profundo de corta duración: depresión transitoria del sistema nervioso central (SNC).

- Por aparatos[9-12]

  - SNC: Coma, agitación, comportamientos extraños, tics faciales, muecas, amnesia, convulsiones, mioclonías, ataxia y pérdida repentina de control muscular, nistagmus, visión borrosa, pérdida de la visión periférica, pupilas midriáticas.
  - RESPIRATORIO: Apnea, depresión respiratoria, baja saturación, edema agudo de pulmón,
  - CARDIOVASCULAR: Bradicardia e hipotensión, arritmias, parada cardiorrespiratoria.
  - OSTEO-MUSCULAR: Aumento de CPK, rabdomiolisis. Traumatismos asociados, caídas, accidentes.
  - GASTROINTESTINAL: Vómitos, incontinencia urinaria y fecal.

- Se consume con alcohol y otras drogas para incrementar sus efectos eufóricos con incremento del riesgo de depresión respiratoria; sedaciones ≥ 6 h. Las dosis altas de GHB disminuyen la eliminación etanol. El incremento de la concentración de etanol aumenta la toxicidad de la GHB. Se potencia por otros depresores SNC: alcohol, BZD y cannabis. Se enmascara por otras sustancias como

MDMA o anfetaminas. El patrón de uso más frecuente en los consumidores es el policonsumo de otras sustancias.[13]

- MORTALIDAD: Debido a la presencia de GHB endógeno, que puede aumentar después de la muerte, debe tenerse cuidado para distinguir exógenos y endógenos GHB en la realización de análisis post mortem.

  - Parada cardiorrespiratoria, neumonía por aspiración, asfixia posicional o traumatismo durante la intoxicación.
  - Colisiones de vehículos de motor (que involucran tanto a los peatones intoxicados por el GHB como a los conductores con problemas de GHB), incendios, caídas y ahogamientos.
  - Suicidio y muertes por sobredosis.

PLAN DE ACTUACIÓN

- DIAGNÓSTICO: Clínicamente, basado en la historia (pedir información al entorno y sanitarios) y la exclusión de otras etiologías potencialmente graves.
  - La aparición abrupta de coma (especialmente en ausencia de otros intoxicantes) que se resuelve espontánea o abruptamente en varias horas, genera sospechas de toxicidad por GHB.
  - Los patrones característicos de agitación antes, después, o en alternancia abrupta con coma también son sugestivos. Tales patrones incluyen:
    - Agitación en alternancia con somnolencia
    - Agitación seguida de somnolencia
    - Comportamientos auto-lesivos o extraños, particularmente en ausencia de co-intoxicantes estimulantes
  - Las botellas que se encuentran en el sitio, en particular las botellas de agua o contenedores para suplementos o productos de limpieza, así como cuentagotas o pequeños recipientes de líquidos o limpiadores, pueden ayudar en el diagnóstico. El diagnóstico definitivo puede realizarse mediante cromatografía de gases / espectrometría de masas, pero los resultados no están disponibles a tiempo para ayudar a los clínicos que manejan a pacientes agudamente intoxicados.
  - Una pantalla de toxicología negativa, ya sea integral o específicamente para las drogas de abuso, apoya el diagnóstico de intoxicación por GHB. Debido a que la toxicidad GHB es clínicamente similar a la intoxicación con etanol, un nivel de etanol en suero puede ser útil para diferenciar los dos. Sin embargo, el etanol suele ser un co-intoxicante. Las pruebas adicionales varían según la presentación clínica.
  - Exploración física: revaloración continúa neurológica (pupilas y Glasgow) y cardiorrespiratoria.

  - Exploraciones complementarias:
    - Analítica:
      - El GHB no se detecta de rutina. La confirmación definitiva requiere un análisis mediante cromatografía de gases / espectrometría de masas (GC / MS), que puede requerir de 7 a 14 día. Se recomienda la recolección de muestras (especialmente la orina de primera captura, si es posible) si hay sospecha de agresión sexual.
      - La evaluación de laboratorio de rutina del paciente envenenado debe incluir lo siguiente:
        - Glucosa para descartar la hipoglucemia como la causa de cualquier alteración en el estado mental.
        - Etanolemia.
        - Equilibrio ácido-base venoso.

- Los niveles de acetaminofeno y salicilato, para descartar estas coexistencias comunes.
- Prueba de embarazo en mujeres en edad fértil
- Mioglobina, CPK (en sospecha de rabdomiolisis).
- Sonda urinaria drogas de abuso en orina.
- El GHB se produce naturalmente en el cuerpo en niveles bajos. Los puntos de corte recomendados para diferenciar los niveles endógenos y exógenos de GHB son 4 mg / L en sangre y 10 mg / L en orina.[14]
- Métodos para la detección de GHB en el pelo, la saliva, y las bebidas están en desarrollo.
- Electrocardiograma: Descartar el envenenamiento del sistema de conducción por fármacos que afectan los intervalos QRS o QTc.
- Rx de tórax: si se sospecha broncoaspiración.

TRATAMIENTO

- Observación con monitorización continúa: FC + pulsioximetría seriada + Glasgow y constantes cada 1/2 hora (TA, Tª y FR).
La monitorización cardíaca y de oximetría de pulso debe realizarse en todos los pacientes. La capnografía puede ser de gran valor para el control del estado respiratorio de los pacientes estuporosos o sedados. La monitorización ya no es necesaria una vez que el paciente está completamente despierto.
  - Si Glasgow ≤ 8, FR > 10 x´ y pulsioximetría 98%: Posición lateral de seguridad (PLS).
  - Si Glasgow ≤ 8, FR < 10 x´ y pulsioximetría ≤ 92%: Intubación Endotraqueal (IET).
  - Si Glasgow ≤ 8, FR < 10 x´ y pulsioximetría 93-96%: valoración equilibrio ácido-base arterial y si procede IET.
- IET: La agitación puede ocurrir en respuesta a intentos de intubación. Sugerimos intubación de secuencia rápida con succinilcolina, a menos que existan contraindicaciones. Los agentes de inducción para SRI pueden no ser necesarios en pacientes ya fuertemente sedados de GHB. Aunque el potencial de hipotensión por la toxicidad del GHB teóricamente hace que el etomidato sea un mejor agente de inducción que el midazolam o el propofol, es probable que esta hipotensión sea transitoria y clínicamente insignificante.

- DESCONTAMINACIÓN: El lavado gástrico y la descontaminación con carbón activado normalmente no se realizan debido a que el GHB se absorbe rápidamente y el tiempo de ingestión es frecuentemente desconocido. Sugerimos administrar carbón activado en casos en los que se sospecha una co-ingestión potencialmente dañina.

- Fisostigmina (No recomendada por falta de eficacia probada y efectos adversos potenciales)[15,16]

- TRATAMIENTO SINTOMÁTICO:
  - Normalización de la Tª corporal.
  - Si agitación: uso de BZD (lorazepam o diazepam) y antipsicóticos (por ejemplo, droperidol o haloperidol).
  - Si convulsiones: BZD.

- ANTÍDOTOS DE DROGAS CONCOMITANTES:
  - Opiáceos: naloxona (amp 0.4 mg con semivida de 64 min): 0.4 mg bolus EV, IM o SC y 0.4 mg c/2-3 min hasta revertir el cuadro o dosis máxima de 5 mg. Ante un presunto adicto, 0.1-0.2 mg. Perfusión: 0.4-0.8 mg/h.

- **Contraindicación de la naloxona:** consumo de heroína + cocaína por ser dos sustancias dos sustancias arritmógenas → instaurar soporte ventilatorio.
  - BZD: flumazenilo (semivida de eliminación: 53 min): - 0.25 mg EV 30 sg hasta recuperar conciencia o dosis máxima 1 mg. Verificar semivida de cada BZD. Si resedación: perfusión 0.2 mg/h.
- **Contraindicación del flumazenilo:** En presencia de cocaína, ATD tricíclicos, carbamacepina, teofilina o epilepsia → ↓ umbral convulsivo → riesgo convulsiones. En consumo de heroína + benzodiacepinas → agitación, convulsiones y actividad simpaticomimética lo que provoca complicaciones cardiacas.

EVOLUCIÓN

- La gran mayoría de los casos de toxicidad GHB se resuelven espontáneamente sin complicaciones.
- La mayoría de los pacientes pueden ser dados de alta del servicio de urgencias después de la observación, cuando están clínicamente estables y los cambios de estado mental se han resuelto completamente.
- Los médicos deben educar al paciente sobre los riesgos potencialmente letales del abuso y la dependencia de GHB. La consulta con los servicios sociales puede ser útil. El síndrome de abstinencia de GHB típicamente comienza dentro de 1 a 6 horas de la última dosis y puede ocurrir en pacientes dependientes que presentan toxicidad aguda, trauma u otras condiciones que resultan en el cese abrupto de la toma.[17]
- Lo siguiente puede ser útil para prevenir el síndrome de abstinencia aguda o para determinar qué pacientes están en riesgo:
  - Pregunte al paciente ya sus familiares sobre el uso anterior del GHB (o suplemento) para identificar a los usuarios crónicos y dependientes.
  - Revisar los registros de presentaciones previas con toxicidad, retirada o lesiones de un mecanismo inexplicable, que puede estar relacionado con la intoxicación por GHB.
  - Monitorizar al paciente para ver el inicio de los síntomas de abstinencia, incluyendo ansiedad, temblor, diaforesis y agitación. También se ha descrito un síndrome de Wenicke-Korsakoff inducido por GHB. Los pacientes que manifiestan signos de abstinencia requieren la admisión inmediata para el tratamiento.[18]

BIBLIOGRAFÍA

1. Zvosec DL, Smith SW, et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB) intoxication. UpToDate. May 2017.
2. Iglesias ML,Echarte JL, Calpe J, et al. Intoxicaciones por drogas de abuso. 2009; 56:61
3. Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, et al. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. N Engl J Med 2001; 344:87.
4. Francesco P. Busardò and Alan W. Jones, G GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Cases and Treatment of the Withdrawal Syndrome. Current Neuropharmacology, 2015, Vol. 13, No. 1
5. Liechti ME, Quednow BB, Liakoni E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of γ-hydroxybutyrate in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol 2016; 81:980.
6. Kapoor P, Deshmukh R, Kukreja I. GHB acid: A rage or reprive. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research; Oct-Dec 2013,Vol 4,Issue 4.
7. Schep LJ, Knudsen K, Slaughter RJ, et al. The clinical toxicology of γ-hydroxybutyrate, γ-butyrolactone and 1,4-butanediol. Clin Toxicol (Phila) 2012; 50:458.
8. Stomberg et al. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine 2014, 22:27

9. Liechti ME, Kunz I, Greminger P, et al. Clinical features of gamma-hydroxybutyrate and gamma-butyrolactone toxicity and concomitant drug and alcohol use. Drug Alcohol Depend 2006; 81:323

10. Munir VL, Hutton JE, Harney JP, et al. Gamma-hydroxybutyrate: a 30 month emergency department review. Emerg Med Australas 2008; 20:521.

11. Chin RL, Sporer KA, Cullison B, et al. Clinical course of gamma-hydroxybutyrate overdose. Ann Emerg Med 1998; 31:716.

12. C Couper FJ, Logan BK. Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in biological specimens by gas chromatography--mass spectrometry. J Anal Toxicol 2000; 24:1.

13. J. Royo-Isaach,M.Magrané, R. Vilà y M.E. Capdevila. E. El «éxtasis líquido» (GHB): ¿una droga de uso recreativo? Clínica biopsicosocial del consumidor y algunas propuestas terapéuticas. Aten Primaria 2004;33(9):516-20.

14. Andresen H, Aydin BE, Mueller A, Iwersen-Bergmann S. An overview of gamma-hydroxybutyric acid: pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods, and interpretation of results. Drug Test Anal 2011; 3:560.

15. Traub SJ, Nelson LS, Hoffman RS. Physostigmine as a treatment for gamma-hydroxybutyrate toxicity: a review. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40:781.

16. Zvosec DL, Smith SW, Litonjua R, Westfal RE. Physostigmine for gamma-hydroxybutyrate coma: inefficacy, adverse events, and review. Clin Toxicol (Phila) 2007; 45:261.

17. Dyer JE, Roth B, Hyma BA. Gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. Ann Emerg Med 2001; 37:147.

18. Morán I, Martínez de Irujo JB, Marruecos - Sant L, Nogué S. Toxicología clínica. 2011; 515-517.