

ORIGINAL

Detección no sospechada de catinonas y piperacinas en pacientes consumidores de metanfetamina y anfetamina atendidos en servicios de urgencias hospitalarios

Isabel Gomila Muñiz^{1,2}, Elena Lendoiro³, Ana de-Castro-Ríos³, Miguel Ángel Elorza Guerrero^{2,4}, Jordi Puiguirguer Ferrando^{2,5}, Laura Sahuquillo Frias⁶, Pilar Sanchís Cortés⁷, Bernardino Barceló Martín^{2,4}

Objetivos. Determinar la incidencia de catinonas y piperacinas, no sospechadas y/o declaradas en consumidores de metanfetamina (MANF) y anfetamina (ANF) atendidos en servicios de urgencias hospitalarios (SUH) y comparar los perfiles clínicos y toxicológicos.

Método. Estudio retrospectivo de pacientes con intoxicación aguda por drogas recreativas con MANF y ANF confirmadas analíticamente atendidos en 3 SUH entre marzo de 2019 y diciembre de 2020. Se detectaron por HPLC-MS/MS las catinonas [metilona, fluorometcatinona, mecedrona, fluorometanfetamina, mefedrona, metilendioxipirovalerona (MDPV)] y las piperacinas sintéticas [meta-clorofenilpiperazina (mCPP), trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP)].

Resultados. Se incluyeron 39 pacientes: 24 (61,5%) en el grupo MANF y 15 (38,5%) en el ANF. En 11 (28,2%), se detectaron catinonas sintéticas (grupo CAT), 10 en el grupo MANF (8 mefedrona, 2 metilona) y 1 en el grupo ANF (1 mefedrona) (90,9% vs 9,1%; $p = 0,028$). Ninguno de los pacientes declaró consumo de catinonas. El número de drogas implicadas en la intoxicación fue superior en el grupo CAT (3,5 [1,13] vs 2,5 [1,40]; $p = 0,036$). El perfil clínico del grupo CAT fue: varón (90,9%), consumidor de MANF (90,9%) y usuario de *chemsex* (45,5%). El diagnóstico de VIH se asoció significativamente al grupo CAT (45,5% vs 10,7%; $p = 0,028$). Los pacientes del grupo CAT presentaron mayor ansiedad (72,7% vs 21,4%; $p = 0,007$). No se hallaron diferencias en su manejo clínico.

Conclusiones. La detección de MANF debería considerarse un dato de sospecha de consumo de catinonas sintéticas, y en esos casos debería contemplarse la detección de nuevas sustancias psicoactivas de abuso.

Palabras clave: Catinonas sintéticas. Anfetamina. Metanfetamina. Intoxicaciones. Servicio de urgencias. Confirmación analítica.

Detection of unsuspected cathinone and piperazine-type drugs in urine samples positive for methamphetamine and amphetamine collected in emergency departments

Objectives. To detect the presence of unsuspected and/or undeclared cathinone and piperazine-type designer drugs in methamphetamine (METH) and amphetamine users treated in emergency departments, and to compare clinical and toxicologic profiles.

Method. Retrospective observational study of emergency department patients treated for confirmed acute intoxication by recreational drugs (METH and amphetamines) between March 2019 and December 2020. We ordered high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry to detect cathinones (methylone, fluoromethcathinone, mephedrone, fluoromethamphetamine, mephedrone, methylenedioxypyrovalerone) and synthetic piperazines (meta-chlorophenylpiperazine and trifluoromethylphenylpiperazine). Demographic, clinical, and toxicologic variables were analyzed with SPSS software (version 23).

Results. Thirty-nine patients were included: 24 (61.5%) had used METH and 15 (38.5%) an amphetamine. Synthetic cathinones were detected in samples from 11 patients (28.2%), 10 (90.9%) in the METH group and 1 (9.1%) in the amphetamine group ($P = .028$). The METH users had taken mephedrone (8 patients) or methylone (2 patients); the amphetamine user had taken mephedrone. None of the patients had declared use of a cathinone; nor was use suspected. The mean (SD) number of substances involved was higher among users of cathinones (3.5 [1.13] vs 2.5 [1.40] in those who took no cathinones; $P = .036$). Among the cathinone users, 90.9% were men, 90.9% had used METH, and 45.5% had practiced chemsex. HIV positivity was significantly associated with cathinone use (in 45.5% vs 10.7% of those not using cathinones; $P = .028$). All 5 of the patients who had taken cathinones and also practiced chemsex were HIV positive. Significantly more patients who had taken cathinones presented with anxiety (72.7% vs 21.43%; $P = .007$). No differences in clinical management were found.

Filiación de los autores:

¹Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma de Mallorca, España.

²Grupo de Investigación en Toxicología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Palma de Mallorca, España.

³Servicio de Toxicología, Instituto de Ciencias Forenses "Luis Concheiro", Universidade de Santiago de Compostela, España.

⁴Servicio de Análisis Clínicos, Unidad de Toxicología Clínica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Baleares, España.

⁵Servicio de Urgencias, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España.

⁶Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Can Misses, Ibiza, España.

⁷Departamento de Química, Universidad de las Islas Baleares, Palma de Mallorca, España.

Contribución de los autores:

Todos los autores han confirmado su autoría en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Autor para correspondencia:

Bernardino Barceló Martín
Carretera de Valldemossa, 79
07120 Palma de Mallorca, España.

Correo electrónico:

bernardino.barcelo@ssib.es

Información del artículo:

Recibido: 22-10-2021

Aceptado: 3-1-2022

Online: 8-4-2022

Editor responsable:

Guillermo Burillo Putze

Conclusions. Detection of METH in intoxicated patients should raise suspicion of probable use of a synthetic cathinone. Patients in whom new psychoactive substances are detected should be kept under observation, and clinical protocols should include referring them to addiction treatment centers.

Keywords: Synthetic cathinones. Amphetamine. Methamphetamine. Poisoning. Emergency department. Laboratory testing.

Introducción

Los servicios de urgencias hospitalarios (SUH) son los dispositivos asistenciales que tienen un contacto más precoz con los usuarios de drogas de abuso que presentan efectos adversos tras su consumo, pero el registro sistemático de datos sobre estas presentaciones es limitado, especialmente en el caso de las nuevas sustancias psicoactivas (NSP)¹. Las NSP aparecieron a principios del siglo XXI como alternativas legales a las drogas ilícitas existentes o para reemplazarlas en el mercado cuando estas drogas ilícitas no estaban fácilmente disponibles². Las NSP no son detectables con los test de inmunoensayo habituales de drogas en orina y en algunos pacientes pueden producir resultados falsos positivos, por lo que es posible que puedan contribuir a la aparición de toxicidades agudas y complicaciones médicas, o incluso a la muerte, sin ser identificadas. Por ello, los laboratorios de toxicología se enfrentan actualmente a un importante desafío para ser capaces de detectar y distinguir estas sustancias nuevas, estructuralmente similares y, sin embargo, únicas. La estrategia más eficiente consiste en tener métodos basados en cromatografía acoplada a espectrometría de masas (GC-MS y HPLC-MS/MS) regularmente actualizados. Para ello se requiere un conocimiento y seguimiento continuo del mercado, combinado con la disponibilidad tecnológica para la identificación de los compuestos y sus principales metabolitos, siendo los laboratorios centralizados la solución más eficaz para este fin^{3,4}.

Según los datos de la Red de Estudio de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (Registro REDUrHE), las anfetaminas (ANF) y derivados estuvieron implicadas en el 25,5% de los pacientes intoxicados atendidos en los SUH⁵. Las NSP se consumen rara vez de forma aislada y los usuarios son frecuentemente policonsumidores. Se ha documentado que los consumidores de estimulantes de tipo anfetamínico presentan un mayor policonsumo, especialmente aquellos con perfiles clínicos de riesgo asociado al consumo de metanfetamina (MANF)⁶. Uno de estos perfiles es la práctica del *chemsex*, que hace referencia al uso intencionado de drogas para mantener relaciones sexuales durante un largo periodo de tiempo y, en ocasiones, con múltiples parejas sexuales, generalmente entre hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH).

La existencia de redes o sistemas de monitorización de emergencias sanitarias relacionadas con las drogas pueden contribuir a mejorar el manejo clínico de las intoxicaciones agudas (IA) por drogas de abuso y sobre las NSP en particular. La principal limitación de los datos recogidos por redes como Euro-DEN (European Drug Emergencies Network Plus) a nivel europeo, o la

propia REDUrHE a nivel español, es que las drogas registradas se basan en la anamnesis del paciente o en la interpretación clínica de la presentación en la mayoría de los pacientes, siendo la confirmación analítica una práctica anecdótica en muchos hospitales. Sin embargo, proyectos europeos, como el STRIDA en Suecia⁷ pretenden superar esta limitación.

En este trabajo se ha estudiado la estrategia analítica de cribado y confirmación de la presencia de derivados anfetamínicos en orina con una metodología específica dirigida a la detección de una selección de catinonas y piperazinas con el objetivo de asegurar su determinación, mejorando con ello la precisión en la descripción en el perfil del consumidor de estas sustancias y en sus aspectos clínicos asistenciales. Los objetivos concretos del estudio fueron: 1) detectar la presencia de NSP del grupo de catinonas y piperazinas sintéticas, no sospechadas o declaradas en consumidores de MANF y ANF atendidos en tres SUH, y 2) comparar los perfiles clínicos y toxicológicos.

Método

Estudio observacional retrospectivo de pacientes atendidos por IA por drogas recreativas con MANF y ANF confirmadas analíticamente, asistidos en los SUH de los Hospitales Son Llátzer y Son Espases (Palma de Mallorca) y Can Mlsses (Ibiza), entre marzo de 2019 y diciembre de 2020.

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se registraron mediante una plantilla de recogida de datos estructurada. Se recogieron los siguientes datos: 1) características demográficas (edad, sexo, turista, paciente polifrecuentador, llegada en ambulancia); 2) consumo de MANF o ANF declarado o sospechado; 3) perfil del paciente (recreativo, adicción, patología dual, *chemsex*); 4) constantes vitales al ingreso (temperatura, nivel de conciencia analizado por la Escala de Coma de Glasgow –GCS–, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica –PAS–); 5) clínica al ingreso: taquicardia (≥ 100 lpm), midriasis; hipertermia significativa ($> 39^\circ\text{C}$), hipertensión (PAS > 140 mmHg), diaforesis, convulsiones, disminución nivel conciencia (GCS < 15), agitación, alucinaciones, delirio, psicosis/desorganización; 6) pruebas complementarias: electrocardiograma (ECG): se registró si se había realizado o no, y la presencia de ritmo sinusal normal, taquicardia sinusal (≥ 100 lpm) y la presencia de otras alteraciones, rabdomiólisis (CK > 250 IU/L); 7) manejo clínico y tratamiento farmacológico en el SUH: tratamiento farmacológico de cualquier tipo, tratamiento farmacológico desglosado (drogas sedantes, naloxona, flumazenilo, otras dro-

gas), intubación orotraqueal (IOT) y contención mecánica, y 8) destino: alta del SU general, valoración por psiquiatría, alta voluntaria, fuga, servicio del ingreso hospitalario y muerte. También se registró el tiempo total de estancia hospitalaria, incluida estancia en urgencias (horas).

Se definieron cuatro perfiles clínicos: 1) perfil recreativo: consumo (declarado o sospechado) de derivados anfetamínicos, otras drogas de abuso y/o alcohol en un contexto lúdico; 2) perfil adicción: pacientes con antecedentes o en tratamiento por problemas de adicción a sustancias tóxicas; 3) perfil patología dual: pacientes con patología psiquiátrica previamente diagnosticada y con antecedentes de abuso de sustancias; y 4) perfil *chemsex*: se consideró que el paciente se ajustaba a este perfil si era VIH positivo, estaba en tratamiento antirretroviral, reconocía prácticas sexuales de riesgo o prácticas sexuales con otros hombres, o declaraba consumo de sustancias asociadas a este perfil (GHB, MANF, catinonas, cocaína,...).

La estrategia analítica en muestras de orina se describe a continuación:

1) Cribado de drogas de abuso y etanol por inmunoensayo. Se realizó el cribado de cannabis, cocaína, benzodiazepinas, opiáceos, ANF y éxtasis en orina utilizando el método DRI® Assay (Abbott Diagnostics) con puntos de corte de 50, 150, 200, 300, 1.000 y 500 ng/mL, respectivamente). El etilglucurónido se determinó con el método Etilglucurónido DRI® (Thermo Fisher Diagnostics), con un punto de corte de 500 ng/mL.

2) Rastreo general de fármacos, drogas y confirmación de inmunoensayos positivos. Se realizó la confirmación y el cribado toxicológico en orina utilizando métodos dirigidos y no dirigidos basados en la GC-MS (Agilent HP 7890A/5975C, Santa Clara, CA, EE. UU.). Las identificaciones se completaron mediante la comparación con los espectros de la biblioteca GC-MS del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST Mass Spectral Library, Revision 2017)⁸. Se utilizó un método específico basado en la GC-MS para la detección de GHB cuando se sospechó consumo⁹.

3) Detección de catinonas y piperazinas sintéticas. Se realizó utilizando un método validado para la determinación en orina de catinonas sintéticas [metilona, fluorometcatinona, mefedrona, fluorometanfetamina, mefedrona, metilendioxipirovalerona (MDPV)] y piperazinas sintéticas [meta-clorofenilpiperazina (mCPP), trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP)] basado en la de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) (Quattro Micro™ API ESI triple quadrupole, Waters Corp., Milford, MA, EE.UU.)¹⁰.

Además, el etanol en suero se determinó utilizando un método enzimático basado en alcohol deshidrogenasa (Ethanol Reagent Kit, Abbott Diagnostics), con un punto de corte de 0,1 g/L.

Se compararon las características clínicas, toxicológicas y manejo clínico entre los grupos CAT (positivos a catinonas) y NO CAT (negativos a catinonas). Los resultados se expresaron como media (desviación estándar), mediana (rango intercuartil) o número (porcentaje, %).

La distribución de las variables cuantitativas se estudiaron mediante gráficos (Q-Q plot, P-P plot e histograma) y tests de normalidad (test de Shapiro-Wilk). Las comparaciones se realizaron utilizando la prueba de ji cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas; y el test t-Student para muestras independientes o la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. El análisis se realizó con el programa SPSS versión 23 (Chicago, SL). El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 39 IA por drogas recreativas con MANF y ANF confirmadas analíticamente, 30 (76,9%) de ellas varones, con una edad media de 33,1 (7,4) años. Veinticuatro (61,5%) pacientes se incluyeron en el grupo MANF y 15 (38,5%) en el grupo ANF. En el grupo MANF, su consumo fue declarado o sospechado en 7 pacientes (29,2%), mientras que en 8 pacientes (53,3%) se sospechó o declaró consumo de ANF, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los resultados del análisis toxicológico se recogen en las Tablas 1 y 2.

En 11 pacientes (28,2%), se detectaron catinonas (grupo CAT), mefedrona en 9 casos y metilona en 2 casos. La detección de catinonas fue más frecuente en el grupo MANF vs ANF, [10 (90,9%) vs 1 (9,1%); $p = 0,028$]. Concretamente, la detección de mefedrona [8 (81,8%) vs 0 (0%); $p < 0,001$], fue las más frecuente. La mediana de concentración en orina de mefedrona fue 9,3 (6,3-11,8) ng/mL y la de metilona 0,9 (0,7-1,1) ng/mL.

En ninguno de los pacientes incluidos, el consumo de catinonas sintéticas fue declarado o sospechado. No se detectó la presencia de piperazinas. El número de sustancias de abuso implicadas en la IA fue superior en el grupo CAT vs no CAT [3,5 (1,1) vs 2,5 (1,4); $p = 0,036$]. Las sustancias más frecuentemente identificadas fueron: cocaína (41,0%), etanol (35,9%), cannabis (30,8%) y MDMA (28,2%), sin diferencias significativas entre el grupo CAT y no CAT.

Los tóxicos detectados en los pacientes incluidos en el perfil *chemsex* ($n = 10$; 25,6%) fueron MANF ($n = 9$; 90%), cocaína ($n = 5$; 50%), mefedrona ($n = 4$; 40%), MDMA ($n = 4$; 40%), GHB ($n = 3$; 30%), cannabis ($n = 3$; 30%), ketamina ($n = 2$; 20%) y ANF ($n = 1$; 10%). Además, se detectó sildenafil en un paciente.

El perfil mayoritario de los pacientes del grupo CAT fue: varón (90,9%), consumidor de MANF (90,9%) y usuario de *chemsex* (45,5%) (Tabla 3). El diagnóstico de VIH se asoció significativamente al grupo CAT (45,5% vs 10,7%; $p = 0,028$). Todos los pacientes del grupo CAT que se ajustaban al perfil *chemsex* ($n = 5$) eran VIH positivo. El traslado en ambulancia fue menos frecuente en los pacientes del grupo CAT (9,1% vs 48,0%; $p = 0,031$). Al ingreso, los pacientes del grupo CAT presentaron con mayor frecuencia ansiedad (72,7% vs 21,43%; $p = 0,007$) (Tabla 4). Respecto a su manejo

Tabla 1. Sustancias detectadas en el análisis toxicológico de muestras de orina positivas a metanfetamina y anfetamina

Sustancia	Todos N = 39 n (%)	Grupo Catinona N = 11 n (%)	Grupo No Catinona N = 28 n (%)	Valor p
Catinonas	11 (28,2)	11 (100,0)	0 (0)	
Mefedrona	9 (23,1)	9 (81,8)	0 (0)	< 0,001
Metilona	2 (5,1)	2 (18,2)	0 (0)	0,074
Otras catinonas	ND			
Piperazinas	ND			
Etanol	14 (35,9)	5 (45,5)	9 (32,1)	0,278
Cannabis	12 (30,8)	2 (18,2)	10 (35,7)	0,438
Derivados anfetamínicos				
Anfetamina	15 (38,5)	1 (9,1)	14 (50,0)	0,028
Metanfetamina	24 (61,5)	10 (90,9)	14 (50,0)	0,028
MDMA	11 (28,2)	4 (36,4)	7 (25,0)	0,694
Cocaína	16 (41,0)	3 (27,3)	13 (46,4)	0,471
Ketamina	3 (7,7)	1 (9,1)	2 (7,1)	1,000
GHB	4 (10,3)	1 (9,1)	3 (10,7)	0,989
Escopolamina	ND			
Opiáceos/Opioides				
Morfina	ND			
Metadona	ND			
Dextrometorfano	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	1,000
Paracetamol	2 (5,1)	0 (0)	2 (7,1)	1,000
AINES				
Ibuprofeno	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	1,000
Neurolépticos				
Norquetiapina	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	1,000
Antidepresivos				
Trazodona	2 (5,1)	0 (0)	2 (7,1)	1,000
Clomipramina	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	
Sertralina	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	
Escitalopram	2 (5,1)	0 (0)	2 (7,1)	
Drogas Z				0,490
Zolpidem	2 (2,6)	1 (9,1)	1 (3,6)	
Otros fármacos				
Sildenafil	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	-
Efedrina/pseudoefedrina	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	-
Adulterantes y otros				
Levamisol	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	-
Quinina	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	-

Se excluyeron las benzodiazepinas al estar frecuentemente asociadas con el tratamiento administrado.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; ND: no detectado.

clínico en el SU, no se hallaron diferencias (Tabla 5). No se registró ningún fallecido en la serie analizada.

Discusión

Nuestro estudio confirma la presencia de catinonas, principalmente mefedrona, entre los consumidores de MANF atendidos en los SUH, a pesar de que en ningún caso los pacientes declararon su consumo.

El manejo de los síntomas derivados de la toxicidad secundaria de las drogas recreativas se basa en su presentación clínica y en la autodeclaración por parte del paciente de las sustancias consumidas. Las NSP solo se detectan en aquellos centros que disponen de métodos basados en espectrometría de masas^{8,11-15}, aunque en

Tabla 2. Sustancias detectadas por paciente en el análisis toxicológico de muestras de orina positivas a metanfetamina y anfetamina

Sustancia	Todos los pacientes N = 39 n (%)	Grupo Catinona N = 11 n (%)	Grupo No Catinona N = 28 n (%)	Valor p
Total	3,3 (1,9)	3,6 (1,4)	3,3 (2,1)	0,264
Drogas abuso	2,4 (1,2)	3,0 (1,0)	2,2 (1,2)	0,032
Drogas abuso + alcohol	2,8 (1,4)	3,5 (1,1)	2,5 (1,4)	0,036
Drogas abuso clásicas (no incluye CAT)	2,2 (1,2)	2,0 (1,0)	2,2 (1,2)	0,707
Fármacos	0,5 (1,1)	0,1 (0,3)	0,7 (1,3)	0,089

Resultados expresados como media±desviación estándar.

CAT: catinonas.

estos laboratorios la identificación no suele estar disponible de forma inmediata^{8,12-14}.

Aunque ningún estudio publicado ha abordado el impacto clínico de la identificación de NSP en los SUH, la identificación retrospectiva de NSP puede ser útil para optimizar el manejo y tratamiento médico clínico, para conocer brotes epidemiológicos y para implantar acciones preventivas¹⁶.

Tanto los resultados del proyecto STRIDA como los de otros estudios dirigidos a la confirmación analítica y a la identificación de toxicidades derivadas del consumo de NSP coinciden en sus conclusiones en la tendencia al policonsumo, lo cual incrementa el riesgo de consecuencias graves e impredecibles en el episodio^{7,8,12-15}. Nuestros resultados coinciden con estos datos, ya que el 82% de los pacientes en los que se detectaron catinonas habían consumido 3 o más sustancias de abuso.

Tabla 3. Características demográficas y perfil del paciente

Características	Todos N = 39 n (%)	Grupo Catinona N = 11 n (%)	Grupo No Catinona N = 28 n (%)	Valor p
Edad [Media (DE)]	33,1 (7,4)	30,9 (5,6)	33,9 (8,0)	0,398
Hombre	33,4 (7,9)	31,3 (5,7)	34,5 (8,7)	
Mujer	31,9 (5,8)	27,0	32,5 (5,7)	
Sexo				
Hombre	30 (76,9)	10 (90,9)	20 (71,4)	0,399
Mujer	9 (23,1)	1 (9,1)	8 (28,6)	
Turista	6 (15,4)	2 (18,2)	4 (14,3)	1,000
Episodios múltiples	5 (12,8)	2 (18,2)	3 (10,7)	0,609
Llegada en ambulancia	13 (36,1)	1 (9,1)	12 (48,0)	0,031
Perfil sospechado				
Recreativo	7 (18,0)	3 (27,3)	4 (14,3)	0,379
Adicción	7 (18,0)	1 (9,1)	6 (21,4)	0,649
Patología dual	11 (28,2)	2 (18,2)	9 (32,1)	0,461
Chemsex	10 (25,6)	5 (45,5)	5 (17,9)	0,109
VIH	8 (20,5)	5 (45,5)	3 (10,7)	0,028
Tratamiento con ARV	7 (18,0)	4 (36,4)	3 (10,7)	0,083
Tóxicos compatibles con chemsex	10 (25,6)	5 (45,5)	5 (17,9)	0,109
Relaciones sexuales de riesgo	6 (15,4)	3 (27,3)	3 (10,7)	0,323
Desconocido	4 (10,3)	0 (0,0)	4 (14,3)	0,309

DE: desviación estándar; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; ARV: antirretrovirales.

Tabla 4. Características clínicas al ingreso en el servicio de urgencias

Variable	Todos N = 39 n (%)	Grupo Catinona N = 11 n (%)	Grupo No Catinona N = 28 n (%)	Valor p
Taquicardia (≥ 100 lpm)	17 (43,6)	7 (7,0)	10 (45,5)	0,265
Ansiedad	14 (35,9)	8 (72,7)	6 (21,4)	0,007
Agitación/agresividad	12 (30,8)	3 (27,3)	9 (32,1)	1,000
Hipertensión (PAS ≥ 140 mmHg)	8 (20,5)	3 (33,3)	5 (27,8)	1,000
Psicosis	8 (20,1)	2 (18,2)	6 (21,4)	1,000
Disminución nivel conciencia (GCS < 15)	7 (18,0)	2 (18,2)	5 (17,9)	1,000
Rabdomiolisis (CK > 250 U/l)	7 (53,9)	2 (50,0)	5 (56,6)	1,000
Alucinaciones	4 (10,3)	1 (9,1)	3 (10,7)	1,000
Midriasis	3 (7,7)	0 (0)	3 (10,7)	0,545
Miosis	3 (7,7)	0 (0)	3 (10,7)	0,545
Palpitaciones	2 (5,1)	2 (18,2)	0 (0)	0,074
Dolor torácico	2 (5,1)	1 (9,1)	1 (3,6)	0,490
Disnea	2 (5,1)	2 (18,2)	0 (0)	0,074
Diaforesis	2 (5,1)	0 (0)	2 (7,1)	1,000
Cefalea	2 (5,1)	2 (18,2)	0 (0)	0,074
Hipertermia significativa ($> 39^\circ\text{C}$)	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	1,000
Convulsiones	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	1,000
Hipotensión	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	1,000
ECG				
Realizado	18 (46,2)	8 (72,7)	10 (35,7)	0,072
Normal	8 (44,4)	4 (50,0)	4 (40,0)	1,000
Taquicardia sinusal	6 (33,3)	4 (50,0)	2 (20,0)	0,321
Otras anomalías	4 (22,2)	0 (0)	4 (40,0)	0,092

Porcentajes referidos al número de pacientes en los que la variable estaba disponible en la historia clínica.

CK: creatin-quinasa; ECG: electrocardiograma; GCS: Escala de Coma de Glasgow; lpm: latidos por minuto; PAS: presión arterial sistólica.

La disponibilidad de los recursos técnicos y profesionales para la identificación de las NSP, así como de la imprescindible comunicación entre todos los profesionales implicados, cobra mayor trascendencia cuando se valora el grado de fiabilidad de la anamnesis en los pacientes. En ninguno de los casos analizados, los pacientes declararon o se sospechó el consumo de catinonas, como también se ha visto en estudios previos^{15,17}.

En España se ha documentado la presencia de catinonas en el 3,8% de las muestras analizadas por un servicio de análisis de drogas, siendo la mefedrona (24,5%) y la metilona (24,9%) las más habituales¹⁷. En nuestro estudio, debido al perfil policonsumidor de drogas de la muestra analizada, el porcentaje de detección de catinonas es mayor (28,2%) y muy superior a la informada en estudios previos^{1,18}. La mefedrona fue la catinona más frecuentemente detectada y, a excepción de la metilona, el resto de catinonas y piperazinas sintéticas incluidas en el método analítico utilizado no fueron detectadas.

La mefedrona (4-metilmetcatinona) es el derivado beta-ceto de la 4-metilamfetamina, y su consumo puede generar clínica simpaticomimética¹⁹. La prevalencia de su consumo en España, fue del 0,2% en 2019²⁰. Los

Tabla 5. Manejo clínico en el servicio de urgencias

	Todos N = 39 n (%)	Grupo Catinona N = 11 n (%)	Grupo No Catinona N = 28 n (%)	Valor p
Tratamiento farmacológico	30 (76,9)	10 (90,9)	20 (71,4)	0,399
Sedación	25 (64,1)	8 (72,7)	17 (60,7)	0,713
Naloxona	2 (5,1)	0 (0)	2 (7,1)	1,000
Flumazenilo	3 (7,7)	0 (0)	3 (10,7)	0,545
Otros antidotos	1 (2,6)	1 (9,1)	0 (0)	0,282
Intubación orotraqueal	2 (5,1)	0 (0)	2 (7,1)	1,000
Contención mecánica	7 (18,0)	1 (9,1)	6 (21,4)	0,649
Destino después de atención en el SUH				
Alta desde el SUH	21 (53,9)	8 (72,7)	13 (46,4)	0,171
Alta voluntaria	2 (5,1)	0 (0)	2 (7,1)	1,000
Fuga	1 (2,6)	1 (9,1)	0 (0)	0,282
Valoración psiquiatría	9 (23,1)	5 (45,5)	4 (14,3)	0,085
Ingreso UCI	3 (7,7)	0 (0)	3 (10,7)	0,454
Ingreso psiquiatría	8 (20,5)	2 (18,2)	6 (21,4)	1,000
Ingreso otros servicios	1 (2,6)	0 (0)	1 (3,6)	1,000
Desconocido	4 (10,3)	0 (0)	4 (14,3)	0,309
Tiempo de ingreso [Media (DE)]				
Tiempo en el SUH (h)	9,9 (8,7)	11,1 (10,5)	9,1 (7,6)	0,712
Tiempo hospitalización (días)	7,7 (4,9)	11,0 (5,7)	7,1 (4,8)	0,650

DE: desviación estándar; NRL: neurología; SUH: servicio de urgencias hospitalarias; UCI: unidad de cuidados intensivos.

datos de concentraciones de mefedrona en orina en casos no mortales son escasos^{19,21-23}. En nuestro estudio hemos hallado concentraciones en orina inferiores a las informadas previamente. Pensamos que cuando los pacientes acuden a los SU, la concentración de mefedrona en orina ya es muy baja o indetectable, debido a que la semivida de eliminación es de 2,15 h²³. Únicamente en un paciente detectamos concentraciones en suero y orina (125,2 y 738,9 ng/mL, respectivamente) comparables a las publicadas²¹.

La metilona (3,4-metilendioxi-metcatinona) es la versión beta-ceto del MDMA y sus efectos tóxicos son similares a los del MDMA²⁴. Las concentraciones urinarias informadas en consumidores habituales son superiores a las concentraciones obtenidas en nuestro estudio^{25,26}.

Las piperacinas están diseñadas para imitar los efectos del éxtasis. Solo 18 de las 830 NSP que vigila actualmente el Sistema de Alerta Temprana europeo pertenecen a este grupo (2,2%)². Estos datos y la falta de confirmación analítica de las posibles intoxicaciones causadas por estas sustancias²⁷ podrían justificar que no se hayamos detectado piperacinas^{10,28}. Además, el número de piperacinas estudiadas es escaso.

En España, en el periodo 2019/2020, el 4,3% y el 1,2% de personas entre 15 y 64 años reconocían en encuestas el consumo de ANF y MANF alguna vez en la vida, respectivamente, siendo el consumo de ANF el mayor referido hasta el momento en esta serie epidemiológica. Este consumo es muy superior en hombres que en mujeres^{20,29}. En un estudio realizado en SU espa-

ñoles, los derivados anfetamínicos representaron el 21,7% de IA por drogas³⁰, y constituyeron, de acuerdo con el último informe del Observatorio Español de las Drogas y las Toxicomanías²⁰, el 6,8% de las muertes registradas tras el consumo de sustancias psicoactivas².

El consumo de MANF se asocia a la práctica de *chemsex* y a una mayor tasa de infección por VIH y otras ETS³¹. Se estima que hasta un 25% de pacientes que consumen regularmente MANF presentan psicosis y, además, este consumo se asocia a un deterioro cognitivo³².

Existen trabajos en España y Europa que analizan la presencia de drogas que no se habían sospechado clínicamente en pacientes que consultan por IA; en ellos también se constata la detección de NSP^{15,33}. No queda claro si las personas incluidas en estudios similares al nuestro, los individuos conocían el uso de catinonas sintéticas. Este tipo de estudios confirman la utilidad de ampliar los análisis toxicológicos en usuarios sospechosos. De forma complementaria, varios servicios de detección de drogas en Europa también han detectado catinonas en productos vendidos como drogas clásicas, analizando directamente los productos cedidos por los usuarios previos a su consumo¹⁷. La adulteración de drogas ilegales con catinonas sintéticas es un problema clínico y de salud pública, ya que el uso involuntario de catinonas sintéticas aumenta el riesgo de sobredosis y muerte. Sin embargo, este riesgo adicional no está claramente establecido³⁴.

Los usuarios de NSP son un colectivo heterogéneo de consumidores de drogas. Uno de los colectivos entre los que se ha detectado dicho consumo es el de los hombres que practican el *chemsex*. España es uno de los países en la que esta práctica adquiere mayor prevalencia³⁵. Las drogas que más se asocian a este perfil de consumidores son la MANF, el GHB y la mefedrona, que suelen tomarse combinadas. El *chemsex* se considera un problema de salud pública, por el incremento de transmisión de infecciones, ya mencionado, y por precipitar problemas de salud mental y adicción³³. En nuestra serie hemos constatado una asociación significativa entre el VIH y el consumo tanto de MANF (33,0% vs 0%; $p = 0,015$) como de catinonas (45,5% vs 10,7%; $p = 0,028$). En la misma línea que nuestros resultados, otros autores han demostrado que las drogas más asociadas a IA en pacientes VIH que practican *chemsex* son las ANF y las catinonas sintéticas³³.

En resumen, consideramos que la detección de MANF en pacientes intoxicados que acuden a los SU debería considerarse un dato centinela para sospechar un perfil de riesgo concreto. En estos pacientes, la detección de NSP debería contemplarse de forma rutinaria en los hospitales que dispongan de la tecnología adecuada para su detección y ampliar su búsqueda en los que carezcan de ella, derivando muestras analíticas a centros de referencia, ya que su presencia debe alertarnos sobre potenciales riesgos como la tendencia al policonsumo (y con ello, toxicidades sinérgicas con mayor gravedad potencial del episodio) o el incremento de enfermedades infecciosas transmisibles (VIH). Conocer

a estos consumidores permitiría, además, poner en marcha protocolos clínicos de derivación precoz a unidades especializadas en conductas adictivas.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación con el presente artículo.

Financiación: Este trabajo se ha realizado parcialmente gracias a la financiación concedida por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Secretaría de Estado de Sanidad, Ministerio de Sanidad, al proyecto 2020I031.

Responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Agradecimientos: Elena Lendoiro agradece a la Consellería de Cultura, Educación y Ordenación Universitaria de la Xunta de Galicia por su contrato postdoctoral (ED481D-2019/025).

Bibliografía

- Liakoni E, Dolder PC, Rentsch KM, Liechti ME. Presentations due to acute toxicity of psychoactive substances in an urban emergency department in Switzerland: a case series. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17:25.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2021), Informe Europeo sobre Drogas 2021: Tendencias y novedades, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo. (Consultado 14 Octubre 2021). Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2637/TDAT16001ESN.pdf>
- Huestis MA, Brandt SD, Rana S, Auwärter V, Baumann MH. Impact of Novel Psychoactive Substances on Clinical and Forensic Toxicology and Global Public Health. *Clin Chem.* 2017;63:1564-9.
- Wood DM, Ceronie B, Dargan PI. Healthcare professionals are less confident in managing acute toxicity related to the use of new psychoactive substances (NSP) compared with classical recreational drugs. *QJM.* 2016;109:527-9.
- Ibrahim-Achi D, Miró Ò, Galicia M, Supervía A, Puiguriquer Ferrando J, Ortega Pérez J, et al. Red de Estudio de Drogas en Urgencias Hospitalarias en España (Registro REDUrHE): análisis general y comparación según asistencia en día laborable o festivo. *Emergencias.* 2021;33:335-44.
- Roset Ferrer C, Gomila Muñiz I, Elorza Guerrero MÁ, Puiguriquer Ferrando J, Leciñena Estean MÁ, Tuero León G, et al. Amphetamine and methamphetamine poisonings attended in hospital emergency departments: clinical features and the usefulness of laboratory confirmation. *Emergencias.* 2020;32:26-32.
- Helander A, Bäckberg M, Beck O. Drug trends and harm related to new psychoactive substances (NSP) in Sweden from 2010 to 2016: Experiences from the STRIDA project. Tye M, ed. *PLoS One.* 2020;15:e0232038.
- Barceló B, Gomila I, Rotolo MC, Marchei E, Kyriakou C, Pichini S, et al. Intoxication caused by new psychostimulants: analytical methods to disclose acute and chronic use of benzofurans and ethylphenidate. *Int J Legal Med.* 2017;131:1543-53.
- Elián AA. A novel method for GHB detection in urine and its application in drug-facilitated sexual assaults. *Forensic Sci Int.* 2000;109:183-7.
- Lendoiro E, Jiménez-Morigosa C, Cruz A, Páramo M, López-Rivadulla M, de Castro A. An LC-MS/MS methodological approach to the analysis of hair for amphetamine-type-stimulant (ATS) drugs, including selected synthetic cathinones and piperazines. *Drug Test Anal.* 2017;9:96-105.
- Liakoni E, Yates C, Dines AM, Dargan PI, Heyerdahl F, Hovda KE, et al. Acute recreational drug toxicity. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e9784.
- Barceló B, Pichini S, López-Corominas V, Gomila I, Yates C, Busardó FP, et al. Acute intoxication caused by synthetic cannabinoids 5F-ADB and MMB-2201: A case series. *Forensic Sci Int.* 2017;273:e10-e14.
- Gomila I, Leciñena MÁ, Elorza MÁ, Pastor Y, Sahuquillo L, Servera M, et al. Detectability of Dissociative Psychoactive Substances in Urine by Five Commercial Phencyclidine Immunoassays. *J Anal Toxicol.* 2019;43:497-503.
- Quesada L, Gomila I, Yates C, Barceló C, Puiguriquer J, Barceló B. Elimination half-life of alpha-pyrrolidinovalephorone in an acute non-fatal intoxication. *Clin Toxicol.* 2016;54:531-2.

- 15 Vallersnes OM, Persett PS, Øiestad EL, Karinen R, Heyerdahl F, Hovda KE. Underestimated impact of novel psychoactive substances: laboratory confirmation of recreational drug toxicity in Oslo, Norway. *Clin Toxicol.* 2017;55:636-44.
- 16 Nosedá R, Schmid Y, Scholz I, Liakoni E, Liechti ME, Dargan PI, et al. MDMA-related presentations to the emergency departments of the European Drug Emergencies Network plus (Euro-DEN Plus) over the four-year period 2014–2017. *Clin Toxicol.* 2021;59:131-7.
- 17 Caudevilla-Gállego F, Ventura M, Indave Ruiz BI, Fornís I. Presence and composition of cathinone derivatives in drug samples taken from a Drug Test Service in Spain (2010-2012). *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 2013;28:341-4.
- 18 Dines AM, Wood DM, Yates C, Heyerdahl F, Hovda KE, Giraudon I, et al. Acute recreational drug and new psychoactive substance toxicity in Europe: 12 months data collection from the European Drug Emergencies Network (Euro-DEN). *Clin Toxicol.* 2015;53:893-900.
- 19 Bäckberg M, Lindeman E, Beck O, Helander A. Characteristics of analytically confirmed 3-MMC-related intoxications from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol.* 2015;53:46-53.
- 20 Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. INFORME 2021. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. (Consultado 14 Octubre 2021). Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/2021OE-DA-INFORME.pdf>.
- 21 Papaseit E, Olesti E, de la Torre R, Torrens M, Farre M. Mephedrone Concentrations in Cases of Clinical Intoxication. *Curr Pharm Des.* 2017;23:5511-22.
- 22 Papaseit E, Olesti E, Pérez-Mañá C, Torrens M, Fonseca F, Grifell M, et al. Acute Pharmacological Effects of Oral and Intranasal Mephedrone: An Observational Study in Humans. *Pharmaceuticals.* 2021;14:100.
- 23 Papaseit E, Pérez-Mañá C, Mateus J-A, Pujadas M, Fonseca F, Torrens M, et al. Human Pharmacology of Mephedrone in Comparison with MDMA. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41:2704-13.
- 24 Methylone (bk-MDMA). Critical Review Report. Agenda item 4.14. Expert Committee on Drug Dependence. World Health Organization 2014. (Consultado 14 Octubre 2021). Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_14_Review.pdf
- 25 Kamata HT, Shima N, Zaitso K, Kamata T, Miki A, Nishikawa M, et al. Metabolism of the recently encountered designer drug, methylone, in humans and rats. *Xenobiotica.* 2006;36:709-23.
- 26 Glicksberg L, Bryand K, Kerrigan S. Identification and quantification of synthetic cathinones in blood and urine using liquid chromatography-quadrupole/time of flight (LC-Q/TOF) mass spectrometry. *J Chromatogr B.* 2016;1035:91-103.
- 27 Welz A, Koba M. Piperazine derivatives as dangerous abused compounds. *Acta Pharm.* 2020;70:423-41.
- 28 Niebel A, Krumbiegel F, Hartwig S, Parr MK, Tsokos M. Detection and quantification of synthetic cathinones and selected piperazines in hair by LC-MS/MS. *Forensic Sci Med Pathol.* 2020;16:32-42.
- 29 EDADES 2019/2020 Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas en España 1995-2017. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, Secretaría de Estado de Sanidad Ministerio de Sanidad, 2020. (Consultado 14 Octubre 2021). Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019-20_Informe_EDADES.pdf
- 30 Miró Ó, Yates C, Dines AM, Wood DM, Dargan PI, Galán I, et al. Comparación de las urgencias atendidas por drogas de abuso en dos servicios de urgencias españoles con las atendidas en tres áreas europeas distintas. *Emergencias.* 2018;30:385-94.
- 31 Gavín P, Arbelo N, Monrás M NL, Bruguera P, De la Mora L, Martínez-Rebollar M LM, Blanch J ML. Uso de metanfetamina en el contexto *chemsex* y sus consecuencias en la salud mental: un estudio descriptivo. *Rev Esp Salud Publica.* 2021;95:e202108108.
- 32 Voce A, Calabria B, Burns R, Castle D, McKetin R. A Systematic Review of the Symptom Profile and Course of Methamphetamine-Associated Psychosis. *Subst Use Misuse.* 2019;54:549-59.
- 33 Losada A, Puigurriquer J, Salgado E, Vallecillo G, Xipell M, Inciarte A et al. Intoxicaciones agudas en pacientes VIH: factores relacionados con la necesidad de ingreso. *Emergencias.* 2021;33:154-5.
- 34 Oliver CF, Palamar JJ, Salomone A, Simmons SJ, Philogene-Khalid HL, Stokes-McCloskey N, et al. Synthetic cathinone adulteration of illegal drugs. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236:869-79.
- 35 The EMIS Network. EMIS-2017 – The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Key findings from 50 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019. (Consultado 14 Octubre 2021). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/European-MSM-internet-survey-2017-findings.pdf>