



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**DROGAS DE ABUSO EMERGENTES.**

**¿SON EMERGENTES? PROYECCIÓN TERAPÉUTICA.**

**Autor:** Javier Granado León

**Fecha:** Febrero 2019

**Tutor:** Rubén Martín Lázaro

# ÍNDICE

<b>1. Resumen</b> .....	2
<b>2. Introducción</b> .....	2
<b>3. Objetivos</b> .....	4
<b>4. Material y métodos</b> .....	4
<b>5. Resultados y discusión</b> .....	4
<b>5.1. Opioides</b> .....	4
i. Farmacología de los opioides.....	4
ii. Efectos farmacológicos de los opioides.....	5
iii. Utilidad terapéutica de los opioides.....	6
iv. Derivados emergentes: KROKODIL.....	6
<b>5.2. Cannabis</b> .....	7
i. Farmacología de los cannabinoides.....	7
ii. Efectos farmacológicos de los cannabinoides.....	7
iii. Utilidad terapéutica de los cannabinoides.....	8
iv. Derivados emergentes: CANNABINOIDES SINTÉTICOS.....	9
<b>5.3. Anfetaminas</b> .....	10
i. Farmacología de las anfetaminas.....	11
ii. Efectos farmacológicos de las anfetaminas.....	11
iii. Utilidad terapéutica de las anfetaminas.....	12
iv. Derivados emergentes: CATINONAS SINTÉTICAS.....	13
<b>5.4. Benzodicepinas</b> .....	14
i. Farmacología de las benzodicepinas.....	14
ii. Indicaciones terapéuticas y efectos adversos.....	15
iii. Papel del farmacéutico.....	15
<b>6. Conclusión</b> .....	17
<b>7. Bibliografía</b> .....	18

## 1. RESUMEN

En los últimos años, a través de los medios de comunicación, se han dado a conocer una serie de sustancias catalogadas como drogas emergentes, sin precedente, "nuevas". Mediante su estudio, observamos grandes similitudes con respecto a las drogas de abuso más extensamente consumidas a lo largo de la historia e instauradas en nuestra sociedad. Por lo tanto, conociendo los mecanismos y efectos de las drogas tradicionales podemos deducir cuales pueden ser las acciones y complicaciones mediadas por estos derivados que, con el aumento de su consumo de forma progresiva, constituyen un problema de salud pública a tener en cuenta.

A este problema se suma el desencadenado por el uso excesivo de las benzodiazepinas, fármacos legalmente dispensados en las oficinas de farmacia bajo prescripción medica que, si no se utilizan de forma correcta y en las condiciones adecuadas, pueden adquirir la perspectiva de droga de abuso.

## 2. INTRODUCCIÓN

Posiblemente el ser humano ha consumido sustancias psicoactivas desde siempre, desde los inicios de la humanidad. En la actualidad, el uso y abuso de las drogas conforman uno de los complejos fenómenos sociales de nuestro tiempo **(1)**.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), droga es toda sustancia que introducida en el organismo por cualquier vía de administración, produce de algún modo una alteración del natural funcionamiento del sistema nervioso central del individuo y además es susceptible de crear dependencia, ya sea psicológica, física o ambas **(2)**.

Este trabajo se centrará en el estudio de las principales drogas de abuso, consideradas emergentes, con mayor repercusión en la actualidad, como son Krokodil, cannabinoides sintéticos y derivados anfetamínicos como las catinonas sintéticas, las cuales, según nuestro punto de vista, están relacionadas directa o indirectamente con los prototipos de: heroína, cannabis y anfetaminas respectivamente. Además, se tratarán aspectos relacionados con las benzodiazepinas, fármacos de prescripción medica que en determinadas situaciones, bajo la influencia de distintos parámetros, pueden acabar constituyendo un problema grave de adicción y dependencia.

Se calcula que 1 de cada 20 adultos, es decir, alrededor de 250 millones de personas de entre 15 y 64 años, consumieron al menos una droga en 2014. Además, a la vista de que más de 29 millones de personas que consumen drogas sufren trastornos relacionados con ellas, el impacto de su consumo en lo que respecta a sus consecuencias para la salud se postula como devastador **(3)**.

La morfina, aislada del opio a principios del siglo XIX, permitió obtener en 1874 el primer opiáceo semisintético, la diacetilmorfina o heroína. Comercializada por Bayer como sustancia

antitusígena (ya retirada por sus efectos adversos y su potencial adictivo) se popularizó como droga recreativa primero en EEUU e Inglaterra y posteriormente en casi todo el mundo, ocasionando las muertes de por lo menos una generación adicta a esta sustancia **(4)**. Actualmente, el krokodil (desomorfina) presenta una amplia expansión en cuanto a su consumo y constituye una de las patologías adictivas con mayores repercusiones orgánicas, principalmente a nivel cutáneo, produciendo necrosis degenerativa del tejido sanguíneo y muscular **(5)**.

En cuanto al cannabis, se trata de una sustancia muy utilizada a lo largo de la historia tanto en ritos mitológicos como en fibras textiles (cáñamo). Actualmente, constituye la droga ilegal más producida y consumida. Al menos 65 millones de personas, la mayoría entre 15 y 64 años, ha consumido esta sustancia alguna vez en su vida **(1)**. Desde 2004, cannabinoides sintéticos se han ido vendiendo en forma de sobres que contienen una mezcla de hierbas y extractos de plantas aromáticas bajo la denominación de "Spice Silver", "K2", "Kronic", etc. Estos productos se comercializaron como similares al incienso para ser utilizados durante sesiones de aromaterapia o meditación, siempre bajo la advertencia "no apto para el consumo humano" **(6)**.

Por otro lado, respecto a las anfetaminas, son estimulantes derivados químicamente de la efedrina, sintetizados por primera vez en 1887. Administradas durante la Segunda Guerra Mundial a multitud de soldados de forma masiva con el objetivo de combatir la fatiga y aumentar su alerta, hoy en día, además de constituir una importante droga de abuso, son utilizadas en indicaciones terapéuticas que serán analizadas más adelante **(4)**. Análogos estructurales de estos compuestos, como las catinonas sintéticas, son sintetizados de manera casera a partir de precursores anfetamínicos. Dado que se etiquetan con leyendas como "no apto para el consumo humano", "sales de baño", "alimento para plantas", etc, evitan las regulaciones legales relacionadas con su venta y distribución **(7)**.

Este mismo enfoque podemos emplearlo en el caso de las benzodiazepinas, descubiertas en 1949 y utilizadas ampliamente en Europa y EEUU para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. A pesar de su popularidad, las benzodiazepinas comenzaron a generar preocupación entre algunos miembros de la comunidad científica por su capacidad de provocar síndromes de dependencia o abuso **(4)**.

El consumo de drogas de síntesis constituye un problema sanitario importante, tanto por sus efectos potencialmente mortales como por sus repercusiones orgánicas a largo plazo. A todo ello, hay que sumar la toxicidad de los restos de precursores y reactivos utilizados en la elaboración de la droga, la toxicidad de los productos intermedios y de las reacciones colaterales que se puedan generar y la peligrosidad del policonsumo **(8)**.

### **3. OBJETIVOS**

- Contextualizar las principales drogas de abuso y sus derivados catalogados como emergentes.
- Establecer analogías y aplicar deducciones validas entre las drogas tradicionales y sus derivados.
- Plantear el problema de los fármacos dispensados legalmente en farmacias bajo prescripción medica como las benzodiazepinas asumiendo la perspectiva de droga de abuso.

### **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

Para la elaboración del presente trabajo se ha realizado una exhaustiva revisión bibliográfica de la información relacionada con las drogas de abuso, la cual ha sido reclutada fundamentalmente a partir de artículos publicados en revistas científicas, organismos oficiales como el Plan Nacional Sobre Drogas, la Agencia Antidroga o la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, libros de contenido científico, monografías oficiales y manuales de drogodependencias. Como motores de búsqueda principales se han usado Google Académico, Pubmed, ToxNet, MeSH, Medline, National Institute of Drug Abuse (NIDA) y Dialnet, mediante los cuales se han realizado búsquedas filtradas de artículos correspondientes a los últimos 20 años, tratando de obtener una información lo más actualizada posible. Dada la amplitud del tema de las drogas, fueron encontrados multitud de artículos, tanto en inglés como en español, cuyas informaciones fueron contrastadas y comparadas para finalmente poder redactar de forma critica y rigurosa los distintos puntos del trabajo. Las palabras de las que partí fueron fundamentalmente: "heroin", "cannabis", "amphetamine", "addiction", "benzodiazepinas", "opioides", "drogas emergentes", "historia de las drogas", "utilidad terapéutica", "efectos farmacológicos".

En cuanto a las revistas científicas, se destaca el empleo de multitud de artículos de la revista "Adicciones", puesto que proporciona información actualizada de los temas tratados en el trabajo. Además, se han utilizado revistas médicas, revistas toxicológicas y revistas de investigación de carácter internacional.

Por último, es importante mencionar también el empleo de paginas web como el "Servicio riojano de Salud", "Infodrogas" o blogs de psicología como "Psicaracol".

### **5. RESULTADOS Y DISUSIÓN**

#### **5.1. OPIOIDES**

##### **i. Farmacología de los opioides**

El sistema opioide endógeno, formado por cuatro receptores fundamentalmente ( $\mu$  ( $\mu$ ),  $\delta$  ( $\delta$ ),

kappa ( $\kappa$ ) y nociceptina/orfanina), tiene diversas funciones fisiológicas entre las que destacan la regulación del dolor, de funciones gastrointestinales, endocrinas, del sistema nervioso autónomo, del aprendizaje y de la memoria. Además, ejerce un papel importante en el circuito cerebral de recompensa y adicción **(9)(10)**.

En cuanto al mecanismo de acción, en general, cuando se estimula un receptor opioide se produce una inhibición de la adenilatociclasa, disminuyendo la concentración de AMPc y la actividad de la proteína-quinasa dependiente de AMPc o PKA, provocando finalmente una disminución de la fosforilación de proteínas. Además, se facilita el cierre de los canales de calcio de las neuronas presinápticas disminuyendo la liberación de neurotransmisor, así como la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y, como consecuencia, una reducción de su activación **(9)**.

A continuación, nos centraremos en los efectos farmacológicos de los agonistas puros de receptores opioides como la heroína, ya que resulta de mayor interés como consecuencia de la extensión de su consumo como droga de abuso.

## **ii. Efectos farmacológicos de los opioides**

La sintomatología inicial tras el consumo de heroína se caracteriza por una cierta euforia o disforia, sensación de tranquilidad, apatía, dificultad de concentración, sensación de distanciamiento de la realidad ambiental... **(11)**.

Es importante destacar efectos centrales como la sedación y la analgesia, efectos dosis-dependientes que suelen expresarse en mayor o menor medida según el estado del paciente. A dosis mayores, producen estupor, sueño profundo y coma **(10)**.

La sintomatología física puede acompañar a las mencionadas previamente, incluyendo falta de apetito, dificultad para la micción, estreñimiento, miosis muy pronunciada, bradipnea e incluso depresión respiratoria.

En cuanto al consumo crónico de heroína, se han señalado complicaciones a nivel del SNC como leucoencefalopatía esponjiforme, deterioro intelectual y trastornos psíquicos leves.

Por otro lado, la heroína produce dependencia tanto física como psíquica, aunque la primera suele tener una intensidad bastante superior. No está establecido a partir de qué dosis ni con qué número de aplicaciones aparece dicha dependencia, pero es frecuente que aparezca a bajas dosis y tras pocas administraciones.

Con el consumo de heroína también se desarrolla síndrome de abstinencia, el cual presenta varias fases caracterizadas por síntomas que van desde ansiedad y anhelo por la droga hasta la final aparición de insomnio, escalofríos, cefalea, hipertensión o molestias gastrointestinales **(11)**.

### iii. Utilidad terapéutica de los opioides

El empleo de opioides en el manejo del dolor desencadenado por el cáncer es bien tolerado y aceptado, y generalmente se debe limitar su uso, como es el caso, para el tratamiento de dolores severos y de carácter crónico (12).

La morfina es el fármaco de elección en el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad severa. Además, la heroína también puede emplearse para el tratamiento del dolor y para la prevención de las recaídas en sujetos dependientes (programas de mantenimiento con agonistas). La codeína, por su parte, se utiliza por vía oral como analgésico, antitusígeno (igual que el dextrometorfano) y antidiarreico (igual que la loperamida). El fentanilo y derivados se usan en anestesia y para el tratamiento del dolor fundamentalmente en forma de parches transdérmicos. Por último, la metadona se utiliza como analgésico y sobre todo para la desintoxicación y prevención de las recaídas en sujetos dependientes (programas de mantenimiento con agonistas), mientras que, a dosis bajas, se utiliza como analgésico (9).

### iv. Derivados emergentes: KROKODIL

El inicio del consumo de esta sustancia se sitúa en Rusia, Ucrania y Georgia a finales del siglo pasado, y actualmente se está produciendo una lenta y gradual expansión del consumo en países de la Unión Europea y del continente americano. El krokodil empezó a utilizarse por personas con adicción a la heroína que no podían conseguirla o no tenían acceso a una terapia sustitutiva con metadona o buprenorfina. La sencilla obtención de la sustancia, la elevada disponibilidad y el bajo coste de la misma, determinan el autoabastecimiento de los consumidores.

Su síntesis suele ser casera y, por esta razón, suele ser incompleta y el proceso de purificación ineficiente, por lo que no se eliminan los residuos de los reactivos utilizados (gasolina o disolventes orgánicos). Es común que los consumidores se inyecten una mezcla contaminada y altamente ácida que daña los tejidos, pudiendo llegar a producir trombosis, abscesos y heridas profundas en el sitio de inyección (5)(7).

Dada su analogía estructural con la morfina (13) (Figura 1), se plantea que la desomorfina es un potente opioide agonista de receptores Mu con mayor toxicidad y un poder analgésico entre 5-10 veces mayor que la morfina. Su efecto se produce en torno a los dos minutos del consumo, con una duración media de entre 60-90 minutos.

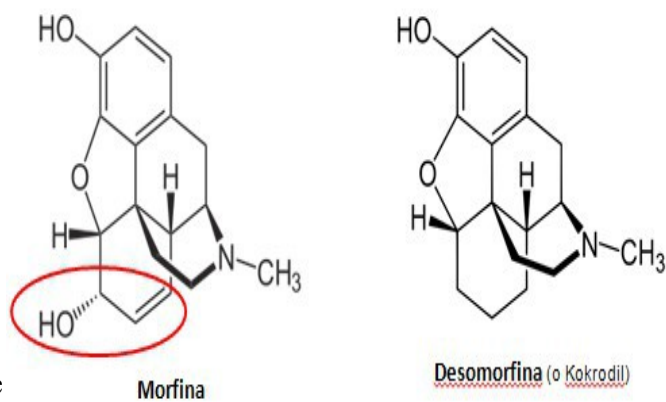


Figura 1. Estructura morfina y desomorfina (13)

Las principales indicaciones médicas de la desomorfinas fueron diversas, yendo desde analgésico, antitusivo e incluso hasta sedante. Por el contrario, sus elevados efectos secundarios como hipotensión, retención urinaria, vómitos y somnolencia, junto con el rápido desarrollo de adicción que provoca en humanos propició el abandono de su uso como herramienta terapéutica.

El krokodil se consume fundamentalmente por vía oral y parenteral, y los daños asociados al consumo inyectado de krokodil se consideran graves y sin precedentes dentro de las consecuencias físicas del uso de drogas. El mayor problema son las consecuencias en el tejido sanguíneo: abscesos, flebitis, tromboflebitis, hemorragias y úlceras, que se producen cerca de los lugares de inyección, así como daños en músculos, tejidos blandos y huesos con una rápida necrosis y gangrenación. Además, genera consecuencias psicológicas como trastornos del habla, pérdida de habilidades motoras y alteraciones de la memoria, lo cual se suma a un evidente y progresivo proceso de dependencia física y psíquica (5).

## **5.2. CANNABIS**

### **i. Farmacología de los cannabinoides**

El sistema endocanabinoide está formado por ligandos y receptores endógenos, a los cuales también se unen moléculas exógenas como el THC, cannabinoide psicoactivo más importante presente en Cannabis Sativa.

El receptor CB1 es el responsable de los efectos psicoactivos del cannabis. Ha sido localizado en varias regiones del sistema nervioso central como hipocampo, ganglios basales, cerebelo, hipotálamo y médula espinal, lo que explica los efectos de los cannabinoides sobre la actividad motora, la memoria y el control nociceptivo (14).

El receptor CB2 se encuentra en células mieloides, macrófagos, monocitos del bazo y en otras zonas relacionadas con el sistema inmune, de forma que se deduce su participación en el efecto inmunosupresor que caracteriza a los cannabinoides.

La existencia de receptores para cannabinoides en el organismo humano hacia sospechar la existencia de algún compuesto endógeno que pudiera actuar sobre ellos, descubriéndose en 1992 el primer cannabinoide endógeno, la anandamida. Posteriormente, se caracterizaron otros como la Oleamida, la Palmitoil-etanolamida o el 2-araquidonilglicerol (14) (15).

### **ii. Efectos farmacológicos de los cannabinoides**

A la hora de mencionar de forma clara los efectos farmacológicos de los cannabinoides, existe una problemática complicada, ya que los experimentos realizados en animales no proporcionan datos totalmente extrapolables a la especie humana, tanto en relación a los efectos sobre el



comportamiento como a los efectos en diferentes órganos y sistemas **(16)**.

Los efectos conductuales en humanos son complejos y dependen de muchas variables como la personalidad o el ambiente de consumo. En general, puede afirmarse que los efectos conductuales de estos compuestos, tanto a dosis bajas como a dosis altas, son de tipo depresor **(15)**. Además, el THC puede producir alteraciones como confusión y dificultad de memorización de tareas sencillas, interrupción en la continuidad del discurso (lagunas) y lenguaje monótono.

Por otro lado, la analgesia es uno de los efectos mejor caracterizados de los cannabinoides. Su acción se localiza a nivel espinal y supraespinal, y son concretamente los metabolitos 11-OH los que presentan una mayor actividad analgésica con respecto a los compuestos iniciales.

En lo que respecta al sistema respiratorio, la respuesta aguda del THC es broncodilatadora y relativamente duradera tanto en animales como en humanos sanos o asmáticos.

Por último, los cannabinoides suprimen las respuestas celulares y humorales in vivo e in vitro.

Ratones administrados con THC presentan una mayor susceptibilidad a las bacterias gram negativas con respecto a la supresión de la formación de anticuerpos, citoquinas y depresión de la actividad de las células NK. No obstante, no está clínicamente demostrado que los consumidores de marihuana sean más susceptibles de padecer infecciones **(16)**.

El consumo crónico de cannabis se ha implicado en la etiología de muchas afecciones psiquiátricas importantes a largo plazo, como la depresión, la ansiedad, la psicosis, el trastorno bipolar y estados amotivacionales. Las afecciones respiratorias relacionadas con el cannabis incluyen reducción de la densidad pulmonar, quistes pulmonares y bronquitis crónica.

Se suele considerar que el cannabis no produce adicción ya que no hay deseo compulsivo de obtención de droga, ni dependencia física en cuanto a que no se presenta un síndrome de abstinencia como tal. Sin embargo, en grandes consumidores, existe un síndrome de supresión leve, que dura cuatro o cinco días y que no precisa generalmente tratamiento médico **(11)**.

### **iii. Utilidad terapéutica de los cannabinoides**

Son muchos los procesos patológicos en los que el Cannabis o los cannabinoides parecen haber demostrado utilidad terapéutica **(17)**.

En primer lugar, destacan los vómitos y las náuseas desencadenadas por terapias antitumorales. A pesar de no haberse establecido regímenes óptimos de administración en cuanto a posología, tipo de cannabinoide óptimo para cada paciente, frecuencia de administración e interacciones con otros fármacos, existen numerosos ensayos clínicos con dronabinol y nabilona, los cuales finalmente concluyen una buena eficacia en cuanto a su efecto antiemético en pacientes que reciben quimioterapia anticancerosa.

Otra indicación terapéutica interesante es la espasticidad muscular. Muchos informes, tanto de divulgación científica como basados en ensayos clínicos controlados, sugieren que el cannabis, bien inhalado o con la administración oral de dronabinol, puede aliviar los síntomas en pacientes con esclerosis múltiple en los que otros tratamientos habían fracasado, si bien los resultados de los ensayos clínicos no siempre son del todo concluyentes. Es el caso por ejemplo de Sativex® (Dronabinol), medicamento comercializado para el tratamiento de la espasticidad bucal que impide o dificulta el habla en pacientes con esclerosis múltiple.

Además, existen ensayos clínicos en los que el cannabidiol (cannabinoides no psicoactivo) se postula como útil en trastornos del movimiento como el Parkinson, en el que la administración del preparado supone una mejoría de la distonía, pero no del temblor. Desgraciadamente, esto no siempre ocurre, ya que en muchos otros casos estos síntomas pueden verse agravados como consecuencia de la administración del compuesto.

En relación al dolor, ensayos clínicos llevados a cabo con el delta-9-THC en pacientes con dolor canceroso dieron resultados positivos en cuanto a una disminución significativa de esta afección. En general, la respuesta analgésica de los cannabinoides es irregular, existiendo variaciones importantes según el tipo de dolor y la reactividad del paciente.

Últimamente, se están evaluando algunos cannabinoides sintéticos como agentes antiinflamatorios, en concreto el ácido DMH-THC-11-oico, que posee acción inhibitoria de la enzima ciclooxigenasa. Por último, en cuanto a epilepsia y glaucoma, es importante destacar que el cannabidiol resulta ser el compuesto más prometedor como agente antiepiléptico debido a su amplio espectro de propiedades anticonvulsiones. Sin embargo, tanto éste como el cannabinoles producen mínimas reducciones de la presión intraocular, siendo los cannabinoides con efectos psicoactivos los que resultaron ser eficaces en el tratamiento del glaucoma como consecuencia de un descenso considerable de dicha presión **(17)(18)**.

#### **iv. Derivados emergentes: CANNABINOIDES SINTÉTICOS**

Como ya comentamos en la introducción, desde hace ya unos años se venden a través de distintas plataformas como internet una serie de mezclas de hierbas dirigidas a la aromaterapia que no siempre contienen lo que se especifica en la descripción del producto.

El análisis de la composición de estos productos que se ofrecen a la venta ha permitido establecer algunas conclusiones **(19)**:

- No siempre se detectan las plantas que supuestamente están especificadas como parte de su composición.

- Se detectan, por el contrario, productos no mencionados en la composición y que en su mayor parte resultan ser cannabinoides sintéticos.

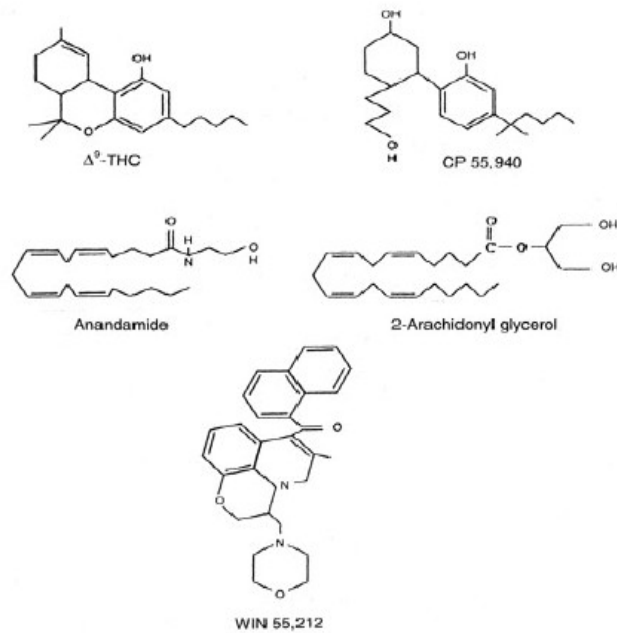
Muchos de estos cannabinoides sintéticos fueron diseñados inicialmente como herramientas farmacológicas para estudiar el sistema cannabinoide endógeno o en la búsqueda de análogos al THC que pudieran tener potencial terapéutico sin causar adicción, por mínima que fuera.

Respecto al mecanismo de acción de los cannabinoides sintéticos, dada su similitud estructural con los cannabinoides tradicionales (20) (Figura 2), se deduce que son compuestos que se unen con mayor afinidad a los receptores CB1 y CB2, presentando además una mayor selectividad por el CB1 (7).

En cuanto a los efectos adversos asociados al consumo de estos cannabinoides, son muy variados (náuseas, somnolencia, hipertensión, agitación, psicosis...) y se deben en gran medida, como se ha dicho previamente, al hecho de tener una mayor afinidad por los receptores endocannabinoides (21).

Además, las posibilidades de desarrollar psicosis a través de su consumo son más altas que con el cannabis, debido a que éste último no sólo tiene una menor acción en los receptores, sino que, además, tiene componentes con propiedades antipsicóticas como el cannabidiol (22).

Por último, de todos los cannabinoides sintéticos existentes solamente unos pocos han llegado a comercializarse. La nabilona (Cesamet®), derivado del THC y el Dronabinol (Marinol®), que es THC sintético, están indicados en algunos países para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica. Además, cabe destacar que agonistas sintéticos como el CT-3 o el WIN 55212-2, entre otros, están siendo evaluados en humanos para patologías diversas, fundamentalmente neurológicas y relacionadas con el dolor (6).



**Figura 2. Estructura THC derivados cannabinoides (20)**

### **5.3. ANFETAMINA**

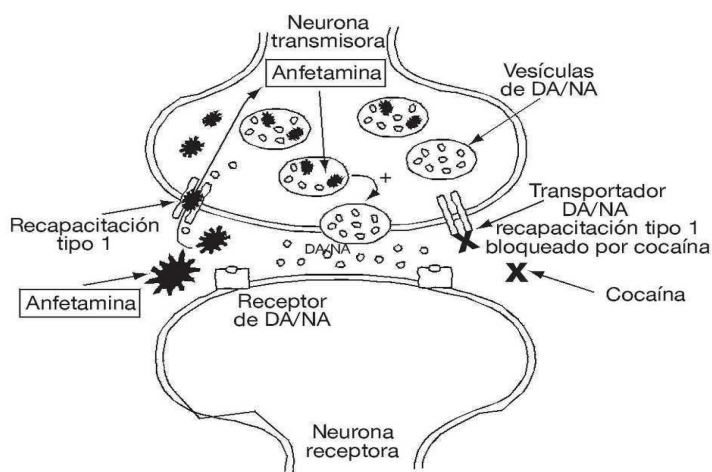
Las anfetaminas son sustancias que se mantienen en una dualidad constante; son fármacos y "drogas", legales e ilegales, antiguas y actuales (23). En la década de los 60-70, existían muchos

preparados en las Oficinas de Farmacia que, pese a precisar receta oficial, se podían conseguir con relativa facilidad. Esto derivó en situaciones de dependencia en enfermos que abusaban de estas sustancias al consumirlas como anorexígenos (adelgazantes), estimulantes de la memoria (ampliamente utilizadas para estudiar) o como estimulantes frente al esfuerzo (dopaje en el deporte). Algunos nombres comerciales adquirieron gran fama entre la sociedad: Centramina®, Katovit®, Captagón®, Dexedrina®... (24).

### **i. Farmacología de las anfetaminas**

Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas indirectas, cuya acción se relaciona con neurotransmisores como Adrenalina, Noradrenalina, Dopamina y Serotonina. En primer lugar, provocan un incremento de la liberación de dopamina en áreas del hipotálamo lateral, lo cual regula de forma dosis-dependiente la sensación de apetito (acciones anorexígenas). Esta mayor concentración de dopamina en la hendidura sináptica se debe tanto al bloqueo en su recaptación, mediante un mecanismo similar al de la cocaína pero con un lugar de fijación distinto, como a un aumento en la liberación, ya que la anfetamina es capaz de penetrar en la neurona presináptica y desplazar a la dopamina de sus depósitos citoplasmáticos no granulares provocando así la depleción del neurotransmisor (23)(25) (Figura 3).

Además, inhibe la recaptación de NA, provocando un aumento de su concentración en la hendidura sináptica. Esto explica los efectos centrales como incremento de la actividad motora, disminución del cansancio, etc, además de los efectos periféricos que acompañan irremediamente a estas sustancias, como son taquicardia, sudoración, dificultad en la micción...



**Figura 3. Mecanismo de acción anfetaminas (25).**

Por otro lado, provoca también una inhibición de la recaptación de serotonina, desencadenando efectos evidentes en el apetito (23).

### **ii. Efectos farmacológicos de las anfetaminas**

La sintomatología cardiovascular y neurológica comienza 30-60 minutos tras la administración

y es la que suele dominar el cuadro clínico. Es frecuente que se produzca palidez, palpitations, cefalea, escalofríos, aumento de la presión arterial, infarto agudo de miocardio y colapso circulatorio. Otro síntoma destacable es la aparición de hipertermia, la cual se acompaña de profunda sudoración.

Los síntomas neurológicos que aparecen frecuentemente son insomnio, euforia o disforia, temblores, irritabilidad... A dosis elevadas, son frecuentes desorientaciones, depresiones, alucinaciones, convulsiones o coma. Otra sintomatología psiquiátrica suele ser la aparición de crisis de pánico, ideación paranoide y cambios afectivos, observándose un aumento de la empatía y mayor proximidad a los demás (efectos entactógenos).

Por otro lado, la sintomatología que aparece tras el uso crónico de anfetaminas no difiere mucho de la producida por la cocaína: labilidad emocional, pérdida del apetito, irritabilidad, insomnio... Su uso en largos periodos de tiempo ha dado lugar a cuadros de psicosis esquizofrénica paranoide, caracterizada por alucinaciones visuales y auditivas, desorganización del pensamiento, baja capacidad de concentración, comportamiento compulsivo... **(11)**.

### **iii. Utilidad terapéutica**

La anfetamina se usa como parte del tratamiento para controlar los síntomas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) tanto en adultos como en niños **(26)(27)**.

El tratamiento del TDAH con estimulantes como las anfetaminas, a menudo en conjunto con psicoterapia, ayuda a mejorar los síntomas debido al aumento de los niveles de dopamina en la hendidura sináptica, neurotransmisor altamente involucrado en los procesos de atención. Muchos derivados anfetamínicos, como el metilfenidato, el cual comparte el mecanismo de acción con las anfetaminas, también se prescriben para el tratamiento de este trastorno, ya sea en adultos o en niños **(28)**. Algunos ejemplos de medicamentos comercializados para esta patología son: Elvanse® (lisdexanfetamina dimesilato), Medikinet® (metilfenidato hidrocloreuro), Rubifén® (metilfenidato) o Concerta® (metilfenidato).

Otra de las indicaciones terapéuticas en las que se utiliza la anfetamina es la narcolepsia, enfermedad neurológica caracterizada por una excesiva somnolencia diurna. Su tratamiento es fundamentalmente sintomático, y la mayoría de los pacientes que padecen esta patología suelen requerir medicamentos que aumentan la vigilia, entre los que encontramos al metilfenidato y las anfetaminas que, como ya sabemos, actúan aumentando la liberación de dopamina y noradrenalina. A menudo son efectivos, pero provocan efectos secundarios como irritabilidad, hiperactividad, alteraciones del estado de ánimo, cefalea, palpitations, sudoración... además de existir la

posibilidad de abuso del fármaco. La única anfetamina aprobada para el tratamiento de la narcolepsia es la dextroanfetamina, molécula solamente aprobada en algunos países.

Por último, es importante mencionar que, a pesar de la posibilidad de abuso o tolerancia al usar psicoestimulantes, los pacientes narcolépticos rara vez presentan adicción a este tipo de medicamentos (27)(29).

#### iv. Derivados emergentes: CATINONAS SINTÉTICAS

El nombre de catinonas se debe a uno de los alcaloides de la planta Khat (*Catha edulis*), la catinona, aislada en 1975 y responsable de los efectos psicoactivos de la planta.

Las catinonas sintéticas, por lo tanto, pueden obtenerse o bien a partir de estos precursores naturales o bien sintetizados de manera casera a partir de precursores anfetamínicos. Dado que se etiquetan con leyendas como "no apto para el consumo humano", "sales de baño", "alimento para plantas", "removedores de manchas", etc, evitan las regulaciones legales relacionadas con su venta y distribución (7)(30).

Desde el punto de vista químico, las catinonas son análogos estructurales de la anfetamina (derivados de feniletilaminas), y debido a esta semejanza estructural, sus mecanismos de acción son similares. Las diferencias en los efectos que producen los distintos derivados anfetamínicos podrían ser debidas a la mayor o menor acción y selectividad de cada uno de ellos sobre uno o varios de los neurotransmisores implicados y su efecto sobre sus correspondientes receptores (19).

De las que más información se tiene son la mefedrona, la metilona y la metilen-dioxi-piro-valerona (MVDP), ya que son las que con más frecuencia se han identificado en los casos de ingresos hospitalarios por consumo de "sales de baño".

La mefedrona fue de las primeras drogas sintéticas que aparecieron en el mercado a mediados de la década pasada. Sus efectos agudos duran entre dos y cinco horas e incluyen

aumento de la actividad simpática, euforia, aumento del estado de alerta e incremento transitorio de la empatía y la libido. Por otro lado, entre sus efectos adversos destacan paranoia, ataques de pánico, alucinaciones, insomnio, ideación suicida...

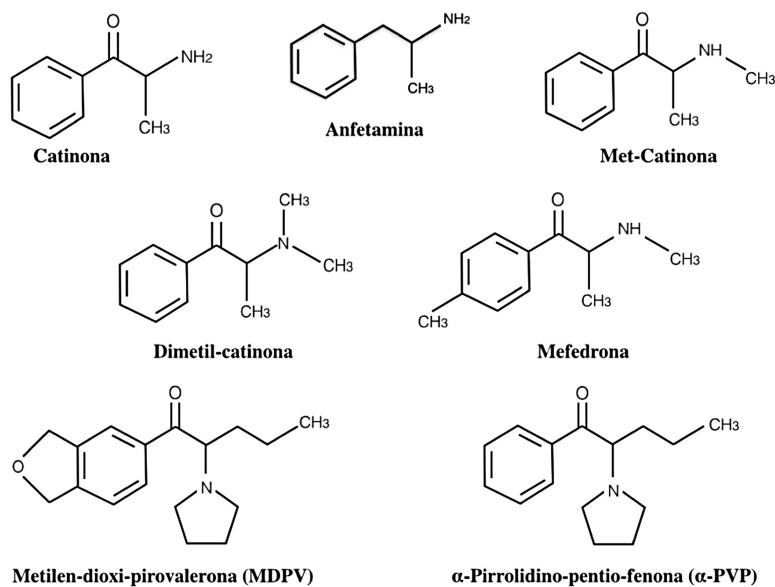


Figura 4. Derivados anfetamínicos (7)

Por otro lado, la metilona es un análogo estructural de la MDMA o éxtasis, droga de diseño de carácter anfetamínico que actúa como estimulante del SNC. De hecho, comparten efectos como el aumento de la temperatura corporal o el bruxismo. Su mecanismo de acción no está del todo claro, pero parece ser similar al de la MDMA, provocando liberaciones indirectas de NT como serotonina, dopamina y noradrenalina.

Por último, respecto al consumo de MDPV, se identificó en el año 2007 en Alemania. Al igual que otras catinonas, produce una estimulación adrenérgica muy intensa y sus efectos varían entre dos y siete horas, dependiendo de la vía de administración.

En algunas regiones de EEUU ha aumentado recientemente el número de ingresos hospitalarios a causa del consumo de una droga conocida como "flakka" o alfa-PVP. Se trata de una catinona sintética derivada de la MDPV con la cual comparte algunos efectos como el aumento de la temperatura corporal y de la actividad motriz. Sin embargo, los efectos de la "flakka" en humanos son más severos que los de la MDPV, con episodios significativos de agresividad y paranoia acompañados de delirios, alucinaciones y despliegues de fuerza física.

Dada la relativa novedad del uso de estas drogas, no se cuenta con datos suficientes para evaluar sus efectos a largo plazo ni para conocer su mecanismo de acción a la perfección, aunque existen investigaciones preclínicas que sugieren una manera de actuar similar a la MDMA, la cocaína y otras anfetaminas (7).

## 5.4. BENZODIACEPINAS

### i. Farmacología de las benzodiacepinas

Las benzodiacepinas son compuestos sintéticos, con estructuras químicas parecidas, clasificados según su vida media (corta, intermedia, larga), que actúan sobre unos mismos receptores nerviosos provocando efectos miorelajantes, ansiolíticos, hipnóticos, amnésicos y anticonvulsivos (24).

En cuanto a su mecanismo de acción

(Figura 5), las benzodiacepinas potencian el efecto del GABA sobre sus receptores ionotrópicos, lo que permite una mayor entrada del ión cloro a las neuronas favoreciendo la hiperpolarización de su potencial de membrana; la neurona se vuelve menos susceptible a los estímulos activadores (menos excitable) y se

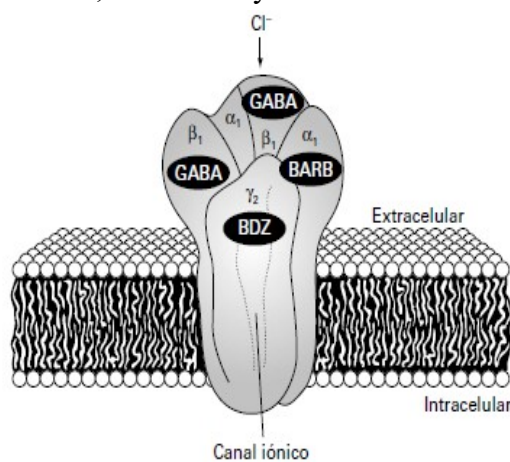


Figura 5. Mecanismo acción benzodiacepinas (24)

produce un estado de inhibición neuronal (31).

## ii. Indicaciones terapéuticas y efectos adversos

Las indicaciones aprobadas por las principales agencias reguladoras de medicamentos para las benzodiazepinas de vida media intermedia y prolongada incluyen el tratamiento de trastornos de ansiedad a corto plazo, la privación alcohólica, el alivio del dolor músculo-esquelético, y el uso como coadyuvantes en trastornos convulsivos. Las benzodiazepinas de vida media corta se utilizan como coadyuvantes en la inducción anestésica y en el tratamiento del insomnio a corto plazo.

Asimismo, su empleo se ha ampliado a otras afecciones clínicas como trastornos del movimiento, síndromes depresivos y deshabitación de drogas de abuso (32). Por lo tanto, conocer su perfil farmacológico permite establecer una prescripción más racional, limitando su uso en escenarios clínicos de probada eficacia.

Esto es importante, ya que desde hace algunos años determinadas asociaciones públicas han expresado su preocupación sobre la posible prescripción excesiva de estos fármacos y los psiquiatras, a su vez, han advertido sobre el riesgo que tienen de producir efectos secundarios graves (generalmente dosis-dependientes, entre los cuales encontramos sedación, somnolencia, ataxia, letargo, confusión mental, deterioro cognitivo y motor, desorientación, amnesia, síntomas de demencia...) y dependencia farmacológica. De hecho, el uso y prescripción de las benzodiazepinas se ha relacionado con un alto riesgo de abuso y dependencia debido a su manejo inadecuado (generalmente uso crónico) ya que, aún administradas normalmente a niveles terapéuticos, poseen un potencial de dependencia mayor con respecto a otros fármacos de ansiolíticos. Además, se ha reportado tolerancia farmacológica cuando la prescripción es de una duración mayor a las cuatro semanas, así como la aparición del síndrome de abstinencia en el 30% de los pacientes después de un tratamiento de ocho semanas de duración.

La cinética de las benzodiazepinas ha demostrado ser un elemento importante y a tener en cuenta, ya que influye enormemente sobre su abuso. Las benzodiazepinas con mayor lipofilia y, por tanto, con mayor absorción, tienen más probabilidad de producir este efecto en comparación a aquellas que se absorben más lentamente (31).

## iii. Papel del farmacéutico

Según datos de una encuesta realizada por estudiantes de medicina en Uruguay a pacientes internados en el Hospital de Clínicas, 57% de los encuestados había consumido alguna vez BZD y la mayoría por un período prolongado (años). La automedicación constituyó un 16%, un gran porcentaje de pacientes no había vuelto a consulta con el médico prescriptor y la mayoría de las



prescripciones fueron realizadas por médicos generales. Esto ejemplifica el uso irracional de BZD destacando el uso extendido, prolongado, la automedicación y la falta de monitorización **(32)**.

En España, durante el 2006, datos del SNS reflejan prescripciones por un total de 69.9 DH (dosis diarias definidas por cada 1000 habitantes-día), el doble que en el año 1993. En el 2010, aproximadamente entre el 6-7% de la población estaba en tratamiento con BZD **(31)**.

Otros ejemplos internacionales son Canadá y EEUU. En Canadá, las dos terceras partes de los fármacos prescritos corresponden al grupo de las BZD, al menos 1 de cada 10 personas ha consumido en alguna ocasión y más de un 10% lo han hecho por un periodo de tiempo mayor a un año. En EEUU, el aumento de las prescripciones de benzodiazepinas se relaciona con un aumento significativo de las muertes por sobredosis de estas sustancias **(33)**.

Las principales diferencias entre las BZD radican en su farmacocinética y su potencia, características en las cuales debemos basar su elección. Las agencias reguladoras de medicamentos recomiendan indicar las BZD como hipnóticos sólo cuando sea imprescindible, a la mínima dosis eficaz, y por un período de tiempo no superior a las cuatro semanas, revisando periódicamente la necesidad de mantener o suspender el tratamiento.

Por otro lado, no constituyen en ninguna de las guías de tratamiento del insomnio una primera opción terapéutica. De optar por una BZD, las de vida media corta o intermedia serían la opción más adecuada, considerando un uso restringido a no más de 4 semanas.

Por último, con respecto a los trastornos de ansiedad, las BZD son eficaces reduciendo en forma rápida los síntomas somáticos y emocionales. Sólo se encuentran indicadas para el tratamiento de trastornos intensos que limiten la actividad del paciente, no pudiendo superar el mismo las 8-12 semanas de tratamiento incluyendo la retirada. Esta condición y los potenciales riesgos mencionados con anterioridad limita su uso crónico en esta entidad, manteniendo su utilidad en dos escenarios clínicos: casos agudos, como tratamiento de los síntomas, o bien al inicio del tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina **(32)**.

A la vista de los resultados encontrados, observamos unos claros paralelismos entre las drogas tradicionales y las drogas emergentes: heroína-krokodil, cannabis-cannabinoides sintéticos y anfetaminas-catinonas sintéticas.

Basándonos en la relación estructura-actividad y, a la vista de la analogía estructural de los derivados catalogados como "emergentes" con respecto a las drogas prototipo, podemos deducir una actividad farmacológica similar. Esto implica que, tanto los mecanismos de acción como los efectos derivados del consumo a corto y largo plazo de las drogas prototipo o tradicionales, pueden ser extrapolables a sus derivados, de forma que se disminuya así su carácter emergente. Es más, sería

interesante el estudio de las posibles utilidades terapéuticas de estas sustancias, ya que la mayoría presentan mayor potencia y afinidad por sus receptores con respecto a las drogas tradicionales. Todo esto sería únicamente factible haciendo un correcto uso de estas sustancias, limitando su utilización en indicaciones terapéuticas en las que exista una clara evidencia científica, sabiendo qué sustancia es mejor para cada paciente, estableciendo regímenes posológicos seguros y eficaces que eviten efectos adversos como el desarrollo de dependencias, elaborando protocolos de fabricación de estas sustancias que proporcionen un correcto grado de pureza y, sobre todo, evitando el uso indiscriminado de estas sustancias para fines no terapéuticos.

Por otro lado, respecto al caso de las benzodiazepinas, se trata de medicamentos utilizados en indicaciones terapéuticas muy comunes en la población, por lo que está claro que son fármacos que deben estar a disposición de todas aquellas personas que los necesiten. Pero, a la vista de los datos epidemiológicos aportados por el presente trabajo y, visto que según organizaciones reguladoras de medicamentos no constituyen la primera línea de tratamiento en muchas de las indicaciones para las que se destinan, la evidencia nacional e internacional es contundente, manifestando un problema de salud pública real y creciente, con un consumo elevado, desproporcionado, y por periodos de tiempo inadmisibles. Sería oportuno que todos los profesionales sanitarios implicados en los tratamientos de los pacientes controlaran la administración de estas benzodiazepinas y, en mayor medida, educaran y concienciaran acerca del correcto uso de estos medicamentos y el posible desarrollo de efectos adversos como consecuencia de su uso inadecuado.

## **6. CONCLUSIONES**

- 1.-** Las drogas nuevas, emergentes y de impacto social hoy en día, no son más que derivados de las drogas tradicionales que llevan presentes en nuestra sociedad desde hace ya mucho tiempo.
- 2.-** Dada la analogía, tanto las utilidades terapéuticas como los efectos adversos derivados de su uso pueden ser comparables con los de las drogas ya existentes, de las cuales existe evidencia acerca de sus beneficios y complicaciones.
- 3.-** El carácter emergente que las define no es del todo cierto, ya que mediante el estudio de su procedencia y de sus propiedades llegamos a la conclusión de que, efectivamente, no son tan nuevas como parece.
- 4.-** Solo mediante el conocimiento y el buen uso de estas sustancias podremos sacarles el máximo provecho en cuanto a beneficios para la salud de la población, tratando de evitar, mediante educación sanitaria, su abuso en contextos no terapéuticos.
- 5.-** Lo mismo ocurre con las benzodiazepinas, cuya prescripción y uso excesivo constituye un problema de salud pública de elevada magnitud que no es percibido como tal. Estos fármacos, si no

son utilizados en las indicaciones terapéuticas oportunas o en las condiciones adecuadas, pueden ocasionar problemas con características de drogas de abuso, independientemente de que sean prescritas por un médico.

6.- El uso terapéutico de las benzodiacepinas debe restringirse a las indicaciones mencionadas, evaluando siempre su perfil de seguridad, sus interacciones, sus características farmacocinéticas y su posicionamiento en el tratamiento del paciente, evitando su uso indiscriminado y crónico.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

- (1) Gutiérrez Resa A., Martín J. Contextualización de las drogas en España. Drogodependencias y trabajo social, 2007. Ed. Ediciones Académicas. Pág. 17-51. ISBN: 978-84-96062-98-6.
- (2) Servicio riojano de Salud. [Internet]. La Rioja. [Citado en Nov 2016]. Disponible: <https://www.infodrogas.org/drogas/que-son-las-drogas?showall=1>
- (3) "Informe mundial sobre las drogas". Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), 2016.
- (4) Corrêa de Carvalho JT. Historia de las drogas y de la guerra de su difusión. [Sitio en internet] Disponible en: <http://noticias.juridicas.com/articulos/00-Generalidades/200712-123355956848.html>
- (5) Escribano Baquero. A, Negre Beltrán M.T., Orensa Calvo G. et al. Consumo de krokodil por vía oral en España. A propósito de un caso. *Adicciones: revista de sociodrogalcohol*, 2016. Palma de Mallorca, España. Vol. 28, suplemento 4. Pág. 242-245. ISSN: 0214-4840.
- (6) Mustata C., Melich Torrens M., Albaladejo Farré M. et al. Spice drugs: los cannabinoides como nuevas drogas de diseño. *Adicciones: revista de sociodrogalcohol*, 2009. Barcelona. Vol. 21, suplemento 3. Pág. 181-186. ISSN: 0214-4840.
- (7) Rivera García M.T., Cruz Martín del Campo S.L. Las nuevas drogas: origen, mecanismos de acción y efectos. Una revisión de la literatura. *Revista Internacional de Investigación en Adicciones*, 2015. Mexico. Vol. 1, suplemento 1. Pág. 68-76. ISSN: 2448-6396.
- (8) Pérez Pérez, H.; Rubio, C.; Martín, RE. Et al. Toxicología de las drogas de síntesis. *Revista de Toxicología*, 2003. Asociación Española de Toxicología (AETOX). Pamplona, España. Vol. 20, suplemento 3. Pág. 182-186. ISSN: 0212-7113.
- (9) Álvarez Y., Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones 2005*. Vol. 17, suplemento 2-Pág. 21-42. ISSN: 0214-4840.
- (10) "Heroína". Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
- (11) Agudo Ordóñez J., Ballesteros Jerónimo S., Cabrera Bonet R., et al, 1998. Manual de drogodependencias. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Comunidad de Madrid. Cauce Editorial, Pág 38-44. ISBN: 84-89612-35-8.
- (12) Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs* 2003; 63(1):17-32. DOI:10.2165/00003495-200363010-00002
- (13) "Desomorfina. La droga sintentica conosciuta col nome di krokodril" [en línea]. Pellegrinoconte. La chimica alla portata di tutti. [Consultado: 21/01/19]. Disponible: <http://www.pellegrinoconte.com/2017/05/07/desomorfina/>

- (14) Mackie K. Cannabinoid receptors: where they are and what they do, 2008. 20 Suppl 1:10-4. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01671.x.
- (15) Ramos Atance, J.A.; Fernández Ruiz, J. Sistema cannabinoide endógeno: ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, 2000. Vol. 12, suplemento 2. Pág. 59-81. ISSN: 0214-4840.
- (16) Leza, J.C.; Lorenzo, P. Efectos farmacológicos de los cannabinoides. *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, 2000. Vol. 12, suplemento 2. Pág. 109-116. ISSN: 0214-4840.
- (17) Leza, J.C.; Lorenzo, P. Utilidad terapéutica del cannabis y derivados. *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol*, 2000. Vol. 12, suplemento 2. Pág. 109-116. ISSN: 0214-4840.
- (18) Pickrell W.O., Robertson N.P. Cannabidiol as a treatment for epilepsy, 2017. 264(12):2506-2508. doi: 10.1007/s00415-017-8663-0.
- (19) "Drogas emergentes". Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2011.
- (20) "Uso terapéutico del cannabis: farmacología básica". Fundació Institut Català de Farmacologia. [En línea]. [Consultado: 21/01/19]. Disponible: <http://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica?skin=print.cannabis>
- (21) Mills B., Yepes A., Nugent K. Synthetic cannabinoids, 2015. 350(1):59-62. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000466.
- (22) Casadiego Mesa A.F., Lastra-Bello S.M. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Revista de la Facultad de Medicina*, 2015. Colombia. Vol. 63, suplemento 3. Pág. 501-510. ISSN: 2357-3848.
- (23) Navarro Utrilla P. Aspectos farmacológicos de las anfetaminas. *Ars pharmaceutica*, 2000. Granada, España. Vol. 41, suplemento 1. Pág. 67-77. ISSN-e-0004-2927.
- (24) Rubio Valladolid, G.; Martínez Ruiz M., 2002. Manual de drogodependencias para enfermería. Consejería de Sanidad. Agencia Antidroga. Comunidad de Madrid. Díaz de Santos Editorial, Pág. 149-156. ISBN: 84-7978-514-4.
- (25) Robledo P. Las anfetaminas. *Revista trastornos adictivos*, 2008. Barcelona. Vol. 10, Núm. 3. Pág. 141-220. DOI: 10.1016/S1575-0973(08)76363-3.
- (26) MedlinePlus. Biblioteca Nacional de Medicina de los EEUU. Anfetamina, [Web en línea]. [Documento actualizado: 15/11/2017] [Consultado: 29/12/2018]. Disponible: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a616004-es.html>
- (27) Heal D.J., Smith S.L., Gosden J. Nutt D.J. Amphetamine, past and present; a pharmacological and clinical perspective. 2013 Jun;27(6):479-96. doi: 10.1177/0269881113482532. Epub 2013 Mar 28.
- (28) Psicaracol. Medicamentos estimulantes para el trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH): el metilfenidato y las anfetaminas, [Web en línea]. [Consultado: 29/12/2018]. Disponible: <https://psicaracol.wordpress.com>
- (29) Gómez Cerdas M.T. Narcolepsia: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Médica Sinergia*, 2018. Costa Rica. Vol. 3, suplemento 12. Pág. 13-24. ISSN: 2215-4523. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v3i12.161>

- (30) German C.L., Fleckenstein A.E., Hanson G.R. Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. 2014 Feb 27;97(1):2-8. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.023. Epub 2013 Aug 2.
- (31) Rosas-Gutiérrez I., Simón-Arceo K., Mercado F. Mecanismo celular y molecular de la adicción a benzodiazepinas. *Revista Salud Mental*, 2013. México. Vol. 36, suplemento 4, Pág. 325-329. ISSN: 0185-3325.
- (32) Domínguez V., Collares M., Ormaechea G. et al. Uso racional de benzodiazepinas: hacia una mejor prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 2016. Montevideo. Vol. 1, suplemento 3. Pág. 14-24. ISSN: 2393-6797.
- (33) Bachhuber M.A., Hennessy S., Cunningham C.O., Starrels J.L. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996-2013. 2016 Apr;106(4):686-8. doi: 10.2105/AJPH.2016.303061.