

REVISIÓN

Éxtasis líquido: estructura, farmacología, efectos adversos y mecanismos de acción

E. O'SHEA

Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. España.

RESUMEN. *Objetivo.* El gamma hidroxibutirato (GHB), conocido como «éxtasis líquido», es una droga de abuso de creciente consumo en los últimos años. El objetivo de esta revisión es examinar los principales efectos farmacológicos y adversos de la droga. Es importante señalar que el GHB no es un psicoestimulante. La razón de su inclusión en esta serie de artículos sobre psicoestimulantes es la de aportar el conocimiento suficiente que permita establecer las características diferenciales entre el «éxtasis líquido» y el «éxtasis» de naturaleza anfetamínica.

Material y métodos. Se revisan los aspectos farmacológicos y tóxicos del GHB.

Resultados. Los principales efectos buscados por consumidores incluyen relajación, euforia y desinhibición, aunque también se ha descrito su utilización por sus supuestos efectos anabolizantes y para el tratamiento del insomnio. Sin embargo, su uso conlleva un efecto sedante y amnésico además de una importante bradicardia e hipotensión. De especial preocupación es la aparición de anestesia y coma reversible con pequeños incrementos en la dosis y la potenciación de sus efectos por el consumo conjunto con etanol, con el cual es consumido comúnmente.

Conclusiones. El GHB es una droga de abuso de reciente aparición cuyos principales efectos buscados son relajación, euforia y desinhibición y cuyos principales efectos adversos están relacionados con su efecto como depresor del sistema nervioso central.

PALABRAS CLAVE: gamma hidroxibutirato (GHB), éxtasis líquido, ácido gamma aminobutírico (GABA), relajación, euforia, anestesia.

Liquid ecstasy: structure, pharmacology, adverse effects and mechanism of action

ABSTRACT. *Objective.* Gamma hydroxybutyric acid, known as «liquid ecstasy», is a drug of abuse which has been increasingly consumed in recent years. The aim of this revision is to examine the main pharmacological and adverse effects of the drug. It is important to point out that GHB is not a psychostimulant. The reason for it being included in this series of articles on psychostimulant drugs is to provide sufficient information to enable the reader to distinguish between the characteristics of «liquid ecstasy» and those of the amphetamine derivative «ecstasy».

Material and methods. The pharmacological and adverse effects of Gamma hydroxybutyric acid are reviewed.

Results. GHB is mainly consumed because of its relaxant, euphoric and disinhibitory effects although there have also been reports proposing anabolic effects and effectiveness in the treatment of insomnia. However, it also produces sedation and amnesia as well as a pronounced bradycardia and hypotension. Of especial importance are the appea-

Correspondencia:

E. O'SHEA
Departamento de Farmacología.
Facultad de Medicina.
Universidad Complutense.
Avda Complutense s/n.
28040 Madrid. España.
Correo electrónico: estheros@farm.ucm.es

Recibido: 21-05-2008

Aceptado para su publicación: 28-06-2008

rance, with small increments in dosage, of anaesthesia and reversible coma and the potentiation of the effects when taken with ethanol, a drug with which GHB is commonly consumed.

Conclusions. GHB is a drug of abuse of recent appearance on the market. Its main sought-after effects are relaxation, euphoria and loss of inhibition and its main adverse effects are those related to CNS depression.

KEY WORDS: gamma hydroxybutyric acid (GHB), liquid ecstasy, gamma aminobutyric acid (GABA), relaxation, euphoria, anaesthesia.

Introducción

En los últimos años el gamma hidroxibutirato (GHB) ha ganado popularidad como droga de abuso debido principalmente a su habilidad para producir estados de euforia, relajación, un incremento en la sociabilidad y sexualidad y una desinhibición parecida a aquella producida por el etanol. La droga, que es un depresor del sistema nervioso central, es conocida comúnmente por una serie de nombres entre los que se encuentra «éxtasis líquido», el más conocido en castellano, y otros en inglés: *liquid X*, *liquid E*, *Greivous Bodily Harm*, utilizando un juego de palabras con sus siglas, y *Salty Water*, debido al ligero sabor salado que presentan sus preparaciones líquidas para consumo oral.

En España se empezaron a detectar problemas relacionados con el consumo de GHB recientemente registrándose durante 2001 un total de 28 urgencias médicas con mención del GHB (constituyendo esto un 1,3% de todas las urgencias por reacción aguda a drogas) (Informe del Observatorio Español sobre Drogas, noviembre 2002). La totalidad de las urgencias se produjeron en la ciudad de Barcelona. En la mayor parte de estos casos se hace mención del uso conjunto de otras drogas como el alcohol (50%), la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) (28,6%) o la cocaína (17,9%). Existe poca información sobre la tendencia reciente en el consumo de esta droga, aunque datos europeos apuntan a que éste podría haber aumentado entre los años 2000 y 2003 en subgrupos de la población y haber experimentado un ligero descenso a partir de esta fecha.

La droga se sintetizó por primera vez en 1960¹ como un análogo del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico (GABA) con capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica y con efectividad por vía oral². Debi-

do a su habilidad para inducir tanto el sueño como coma reversible se explora su potencial como anestésico. Sin embargo, el bajo efecto analgésico, la alta frecuencia de vómitos y la capacidad para producir convulsiones han limitado su uso como anestésico.

A principios de la década de los noventa, el GHB fue introducido en el mercado estadounidense de venta sin receta como suplemento alimenticio en tiendas de productos naturales y herbolarios para el tratamiento de la ansiedad, el insomnio, para ayudar en la retirada de drogas y alcohol y para atletas y culturistas. Su introducción fue seguida rápidamente de informes sobre efectos adversos³ lo que llevó a finales de 1990 a una prohibición por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de su venta para uso humano, excepto en el caso de ensayos clínicos y bajo prescripción médica. En marzo de 2000, la FDA incluyó al GHB en la Lista I de Sustancias Controladas como compuesto sin utilidad médica (*Placement of gamma-butyrolactone in List I of the controlled substances act 21 U.S.C. 802 [34]. Drug Enforcement Administration, Justice. Final Rule. Fed Regist. 200065[79]:21645-7*). En marzo de 2001 fue incluida en la Lista IV de la Convención de Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas, por lo que en todos los países europeos está controlada por la legislación psicotrópica vigente (http://www.emcdda.europa.eu/publications/online/ar2007/en/newdrugs#fn-1-1-1-8_2_0_0_0_2-0-1_138).

Desde su prohibición la producción de GHB se ha llevado a cabo en laboratorios clandestinos utilizando recetas caseras de fácil acceso, lo que conlleva un riesgo adicional debido a la posible presencia de sustancias químicas tóxicas en el producto final.

El GHB se presenta habitualmente como un líquido incoloro, sin olor y con apenas sabor, si acaso un ligero sabor salado que resulta fácil de enmascarar con otras bebidas como el alcohol. Estas características, en conjunto con el efecto amnésico e hipotónico de la droga, son especialmente preocupantes ya que existen evidencias del uso de esta droga en casos de agresión sexual o *date-rape*⁴.

En el año 2002 la FDA aprobó el uso de GHB para pacientes con narcolepsia que presentan además cataplejía. Únicamente para esta indicación se incluye la preparación comercial (Xyrem[®]) en la Lista III de Sustancias Controladas para uso médico, mientras que el uso ilegal de GHB sigue controlado y penalizado por la Lista I (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01157.html>). Más recientemente, en junio de 2005, el Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del

Medicamento (EMA) también autorizó la comercialización de Xyrem® en los estados miembros para esta misma indicación (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/xyrem/xyrem.htm>). Otros estudios muestran un posible papel terapéutico para el tratamiento de los síntomas de la retirada de alcohol y opiáceos, sin embargo, cabe reseñar que los datos existentes aún son pocos e incompletos y por tanto requieren confirmación⁵⁻⁷.

El GHB que es un ácido graso de cadena corta presente en el cerebro mamífero (fig. 1)⁸ que fue identificado por primera vez en el cerebro humano en 1963⁹. El GHB es sintetizado durante el metabolismo del neurotransmisor GABA por vía de un producto intermediario, el semialdehído succínico (SSA) mediante la enzima SSA reductasa (fig. 2)¹⁰. Sin embargo, existen estudios que ponen en duda que el GHB provenga prioritariamente de GABA. Una marcada reducción en los niveles del GABA en el cerebro mediante la administración de inhibidores de glutamato descarboxilasa no afecta a los niveles de GHB¹¹. Por otra parte, el GHB está presente en tejidos periféricos como corazón, riñón y músculo a concentraciones más altas que GABA, sugiriendo un posible origen extraneuronal^{12,13}. Se ha sugerido que otro compuesto presente en el cerebro, 1,4-butandiol, podría dar lugar a GHB mediante la acción de alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa^{11,14}.

Administrado por vía oral, el GHB se absorbe rápidamente¹⁵ y los efectos son evidentes a los 15 minutos, llegando a niveles plasmáticos máximos, dependiendo de la dosis¹⁶, entre 30 y 60 minutos después de su consumo². No se une significativamente a proteínas plasmáticas¹⁶. Dentro del rango terapéutico, GHB exhibe una farmacocinética no lineal. En dosis bajas de 12,5 mg/kg la vida media es de 20 minutos², siendo ésta más larga en dosis más altas¹⁶. La eliminación de GHB es principalmente por metabolismo a dióxido de carbono¹⁷. Únicamente un 2-5% es eliminado en la orina.

Efectos farmacológicos

Los efectos farmacológicos más importantes del GHB en seres humanos son aquellos producidos por

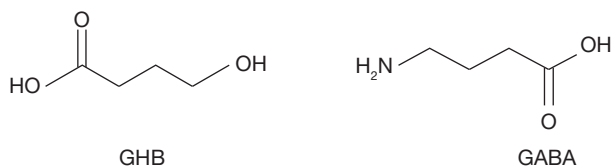


Figura 1. Estructura química de GHB y GABA.

depresión del sistema nervioso central. Éstos se manifiestan de forma dosis-dependiente con dosis bajas de 10 mg/kg, produciendo amnesia e hipotonía de la musculatura esquelética debido a la depresión de neuronas de la médula espinal¹⁷. En dosis intermedias de 20-30 mg/kg GHB facilita una secuencia normal de sueño no-REM (movimiento rápido de ojos), conocido también como sueño de onda lenta, y de sueño REM¹⁸. Facilita la llegada a sueño no-REM e incrementa el tiempo de los estadios 3 y 4, reduciendo la duración del estadio 1. Además, parece facilitar la llegada al sueño REM¹⁹ o al menos la eficiencia de este sueño²⁰, por lo cual parece tener utilidad en el tratamiento de la narcolepsia^{21,22} (<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01157.html>).

La anestesia aparece en dosis más altas, en torno a 50 mg/kg, y en dosis mayores se produce un estado de coma profundo y reversible de una duración aproximada de 2 horas¹⁷.

A nivel del sistema cardiovascular, la administración de GHB produce una bradicardia moderada, una reducción en el volumen sistólico y en el gasto cardíaco, además de una reducción en la frecuencia respiratoria²³.

El incremento en el sueño de onda corta conlleva un incremento en la liberación de la hormona del crecimiento, lo cual parece ser responsable de la asociación

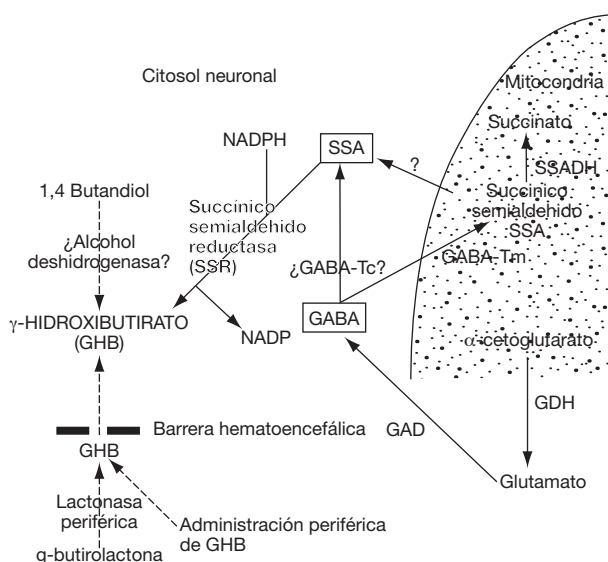


Figura 2. Biosíntesis de GHB en cerebro. La figura muestra las posibles vías de síntesis de GHB: 1. conversión de gamma-butirolactona a GHB en la periferia mediante lactonasa periférica; 2. conversión de 1,4-butandiol a GHB en cerebro mediante alcohol deshidrogenasa; 3. metabolismo de GABA mediante GABA transferasa mitocondrial (GABA-Tm) o citosólica (GABA-Tc) a SSA.

Tomada de Maitre M¹⁰.

de la droga con efectos anabolizantes²⁴. Sin embargo, no parece haber evidencia de un incremento en la masa muscular ni en el catabolismo de grasas²⁵.

Efectos adversos

GHB exhibe una curva dosis-respuesta de pendiente alta, lo que conlleva la aparición de efectos adversos con un aumento pequeño en la dosis. Los principales efectos adversos se centran en el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular y el sistema respiratorio; la droga no parece afectar ni al sistema hepático ni al renal^{17,21}. En su mayor parte los efectos adversos son agudos, apareciendo en los 15 minutos posteriores al consumo y remitiendo al cabo de 7 horas.

Los efectos adversos sobre el sistema nervioso central constituyen la mayor parte de los informes de reacciones tóxicas agudas tras el consumo de GHB. Éstos aparecen incluso en dosis bajas entre 25-50 mg/kg¹⁶, manifestándose como adormecimiento, mareos y en algunos casos vértigo y cefaleas¹⁵. En dosis más altas se puede llegar a un estado de coma (sin verse afectado el sistema de activación reticular), que aparece rápidamente tras el consumo de la droga pero el cual resuelve también rápidamente y al parecer completamente²⁶.

En lo que se refiere al sistema cardiovascular, el GHB, tanto en situaciones de sobredosis³ como en su uso como inductor de anestesia^{17,23}, produce bradicardia, habiéndose

se descrito casos de ritmo cardíaco por debajo de 55 pulsaciones por minuto y en algunos casos hipotensión.

Depresión respiratoria, dificultad al respirar y apnea son los principales efectos adversos sobre el sistema respiratorio descritos tras el consumo de GHB^{3,17,27}.

Cabe reseñar que el efecto depresor del GHB se ve aumentado por el consumo conjunto de la droga con etanol, de tal forma que la toxicidad es mayor que aquélla de cada droga consumida sola²⁸.

Por otra parte, GHB produce efectos sobre el sistema visual como miosis y pupilas no-reactivas a la luz, efectos gastrointestinales como náuseas y vómitos, efectos motores tales como movimientos clónicos y temblor incontrolado^{3,17}, además de una ligera hipotermia²⁷.

En ocasiones el uso de GHB puede dar lugar a una serie de síntomas psicopatológicos tales como hostilidad, beligerancia y agitación. Se han descrito, además, casos de aparición de síntomas psiquiátricos como delirio, paranoia, depresión y alucinaciones²⁹.

Agradecimientos

La elaboración de este artículo está financiada por el Instituto de Salud Carlos III, Red de Trastornos Adictivos (RD06/0001/0006).

La autora declara que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Laborit H. Sodium 4-hydroxybutyrate. *Int J Neuropharmacol*. 1964;3:433-52.
2. Galloway GP, Frederick SL, Stagers FE Jr, Gonzales M, Stalcup SA, Smith DE. Gamma-hydroxybutyrate: an emerging drug of abuse that causes physical dependence. *Addiction*. 1997;92:89-96.
3. Dyer JE. Gamma-hydroxybutyrate: a health-food product producing coma and seizurelike activity. *Am J Emerg Med*. 1991;9:321-4.
4. Schwartz RH, Milteer R, LeBeau MA. Drug-facilitated sexual assault («date rape»). *South Med J*. 2000;93:558-61.
5. Gallimberti L, Ferri M, Ferrara SD, Fadda F, Gessa GL. Gamma-hydroxybutyric acid in the treatment of alcohol dependence: a double-blind study. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16:673-6.
6. Gallimberti L, Schifano F, Forza G, Miconi L, Ferrara SD. Clinical efficacy of gamma-hydroxybutyric acid in treatment of opiate withdrawal. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1994;244:113-4.
7. Maldonado C, Rodríguez-Arias M, Aguilar MA, Minarro J. GHB ameliorates naloxone-induced conditioned place aversion and physical aspects of morphine withdrawal in mice. *Psychopharmacology*. 2004;177:130-40.
8. Doherty JD, Hattox SE, Snead OC, Roth RH. Identification of endogenous gamma-hydroxybutyrate in human and bovine brain and its regional distribution in human, guinea pig and rhesus monkey brain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1978;207:130-9.
9. Bessman SP, Fishbein WN. Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature*. 1963;200:1207-8.
10. Maitre M. The gamma-hydroxybutyrate signalling system in brain: organization and functional implications. *Prog Neurobiol*. 1997;51:337-61.
11. Snead OC 3rd, Liu CC, Bearden LJ. Studies on the relation of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) to gamma-aminobutyric acid (GABA). Evidence that GABA is not the sole source for GHB in rat brain. *Biochem Pharmacol*. 1982;31:3917-23.
12. Roth RH. Formation and regional distribution of gamma-hydroxybutyric acid in mammalian brain. *Biochem Pharmacol*. 1970;19:3013-9.
13. Nelson T, Kaufman E, Kline J, Sokoloff L. The extraneural distribution of gamma-hydroxybutyrate. *J Neurochem*. 1981;37:1345-8.
14. Feigenbaum JJ, Howard SG. Gamma hydroxybutyrate is not a GABA agonist. *Prog Neurobiol*. 1996;50:1-7.
15. Hoes MJ, Vree TB, Guelen PJ. Gamma-hydroxybutyric acid as hypnotic. Clinical and pharmacokinetic evaluation of gamma-hydroxybutyric acid as hypnotic in man. *Encephale*. 1980;6:93-9.

16. Palatini P, Tedeschi L, Frison G, Padrini R, Zordan R, Orlando R, et al. Dose-dependent absorption and elimination of gamma-hydroxybutyric acid in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;45:353-6.
17. Vickers MD. Gammahydroxybutyric acid. *Int Anesthesiol Clin.* 1969;7:75-89.
18. Series F, Series I, Cormier Y. Effects of enhancing slow-wave sleep by gamma-hydroxybutyrate on obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1378-83.
19. Entholzner E, Mielke L, Pichlmeier R, Weber F, Schneck H. EEG changes during sedation with gamma-hydroxybutyric acid. *Anaesthesist.* 1995;44:345-50.
20. Lapierre O, Montplaisir J, Lamarre M, Bedard MA. The effect of gamma-hydroxybutyrate on nocturnal and diurnal sleep of normal subjects: further considerations on REM sleep-triggering mechanisms. *Sleep.* 1990;13:24-30.
21. Mamelak M, Scharf MB, Woods M. Treatment of narcolepsy with gamma-hydroxybutyrate. A review of clinical and sleep laboratory findings. *Sleep.* 1986;9(1 Pt 2):285-9.
22. Lammers GJ, Arends J, Declerck AC, Ferrari MD, Schouwink G, Troost J. Gammahydroxybutyrate and narcolepsy: a double-blind placebo-controlled study. *Sleep.* 1993;16:216-20.
23. Appleton PJ, Burn JM. A neuroinhibitory substance: gamma hydroxybutyric acid. Preliminary report of first clinical trial in Britain. *Anesth Analg.* 1968;47:164-70.
24. Van Cauter E, Plat L, Scharf MB, Leproult R, Cespedes S, L'Hermite-Baleriaux M, et al. Simultaneous stimulation of slow-wave sleep and growth hormone secretion by gamma-hydroxybutyrate in normal young Men. *J Clin Invest.* 1997;100:745-53.
25. Teter CJ, Guthrie SK. A comprehensive review of MDMA and GHB: two common club drugs. *Pharmacotherapy.* 2001;21:1486-513.
26. Louagie HK, Verstraete AG, De Soete CJ, Baetens DG, Calle PA. A sudden awakening from a near coma after combined intake of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and ethanol. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:591-4.
27. Li J, Stokes SA, Woecckener A. A tale of novel intoxication: a review of the effects of gamma-hydroxybutyric acid with recommendations for management. *Ann Emerg Med.* 1998; 31:729-36.
28. Zvosec DL, Smith SW, McCutcheon JR, Spillane J, Hall BJ, Peacock EA. Adverse events, including death, associated with the use of 1,4-butanediol. *N Engl J Med.* 2001;344:87-94.
29. Sanguineti VR, Angelo A, Frank MR. GHB: a home brew. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1997;23:637-42.