



## Trabajo Fin de Grado

Agitación psicomotriz en pacientes intoxicados agudos asistidos en el Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Estudio retrospectivo de 10 años.

*Psychomotor agitation in acute poisoning patients assisted at the HCULB. A 10 years retrospective study.*

Autora

Paula Murciano Marqués

Directora

Ana María Alicia Ferrer Dufol

Facultad de Medicina/ Universidad de Zaragoza  
2017

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. ABSTRACT .....	4
3. INTRODUCCIÓN .....	5
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
5. RESULTADOS .....	11
6. DISCUSIÓN .....	23
7. CONCLUSIONES .....	26
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27

## RESUMEN

Introducción: Un cuadro clínico frecuente en los servicios de urgencias es la agitación psicomotriz. Pese a su alta incidencia es una condición pobremente estudiada que puede tener una etiología psiquiátrica u orgánica con una fisiopatología común, en la que las vías dopaminérgica, serotoninérgica, noradrenérgica y GABAérgica presentan alteraciones. Frecuentemente está asociada a intoxicaciones agudas, siendo los agentes más frecuentes la cocaína, las anfetaminas y sus derivados y el alcohol.

Material y métodos: Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo comparando los pacientes intoxicados que presentan agitación psicomotriz (PA) con aquellos intoxicados que no la presentan (PNA) en los últimos 10 años (2006-2015) en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB), un hospital general de tercer nivel. Se estudian variables recogidas prospectivamente en una ficha codificada de seguimiento de las intoxicaciones agudas, aplicándoles el correspondiente tratamiento estadístico.

Resultados: Hay un total de 11295 pacientes intoxicados, 1122 de ellos presentan agitación (9,9%). Los hombres se intoxican más frecuentemente que las mujeres y dentro de los intoxicados presentan mayor número de casos de agitación; el 67,7% de los PA son hombres. La edad media de ambos grupos está en torno a 37 años. La sobredosis recreacional es la causa de intoxicación más frecuente en ambos grupos (68,5% en PA; 45,9% en PNA). Los agentes más frecuentes en ambos grupos son el alcohol, las benzodiacepinas, la cocaína, el cannabis y las anfetaminas, comprobándose que no hay relación dosis dependiente entre los niveles de alcohol en sangre y la incidencia de agitación. El grupo PA presenta con mayor frecuencia que el grupo PNA otros signos y síntomas, fundamentalmente embriaguez, midriasis, ansiedad, delirios, acidosis metabólica, taquicardia e hipertensión arterial. El tratamiento fundamental es la sedación, para lo cual se emplean benzodiacepinas solas o junto a antipsicóticos.

Conclusiones: La agitación psicomotriz se da en el 10% de pacientes intoxicados siendo más prevalente en hombres adultos jóvenes intoxicados con fines recreacionales. Se asocia a un mayor número de signos y síntomas y es fundamental el manejo de la sedación.

**PALABRAS CLAVE:** agitación psicomotriz, intoxicación aguda, sedación, sobredosis

## ABSTRACT

Introduction: Psychomotor agitation is a common clinical profile presented at the emergency services. Despite its high incidence, it is a poorly studied condition that can have either a psychiatric or an organic etiology with a common pathophysiology, in which there are pathological variations in the dopaminergic, serotonergic, noradrenergic and GABAergic systems. It is frequently associated with acute poisoning, where cocaine, amphetamines and their derivatives, and alcohol are the most frequent causal agents.

Methods: It has been compared intoxicated patients with psychomotor agitation (PA) with those who did not present it (PNA) in a descriptive retrospective study of the acute intoxications attended at the HCULB, a third-level general hospital, during the last 10 years. The study variables were compiled in a data base in a prospective way with a following statistical analysis.

Results: Total number of intoxicated patients is 11295. Agitation was found in 1122 (9.9%). Men are more prevalent in total intoxicated cases and inside the PA group (67.7% of PA are men). The average age of both groups is around 37 years. Recreational overdose is the most common cause of intoxication in both groups (68.5% of PA, 45.9% of PNA). The most frequent agents in both groups are alcohol, benzodiazepines, cocaine, cannabis and amphetamines, and we have confirmed that agitation effect is not dose-dependent in acute ethanol causes, so there is not relationship between alcohol levels in blood and the incidence of agitation. Other signs and symptoms are more frequent in the PA group than in the PNA group. They are drunkenness, mydriasis, anxiety, delusions, metabolic acidosis, tachycardia and arterial hypertension. The main treatment is sedation, for which benzodiazepines are used alone or with antipsychotics.

Conclusions: Psychomotor agitation is present in 10% of acute intoxicated patients. It is more prevalent in young adult men intoxicated for recreational purposes. It is associated with a greater number of signs and symptoms and the treatment is specifically addressed to sedation.

KEYWORDS: psychomotor agitation, acute intoxication, sedation, overdose

## INTRODUCCIÓN

Un cuadro clínico frecuente en los servicios de urgencias es la agitación psicomotriz. Pese a su alta incidencia y a que son pacientes de difícil manejo, es una condición pobemente definida y estudiada, sobre la que no se tiene claro si es debida a una enfermedad psiquiátrica u orgánica y en la que pueden influir factores ambientales, sociales y educativos. Realizar un diagnóstico diferencial correcto y rápido es difícil, por lo que para garantizar la seguridad del paciente y del personal sanitario hay que perfilar su mejor manejo y tratamiento.

La agitación psicomotriz se puede definir como un síndrome conductual en el que están presentes síntomas y signos neurológicos periféricos y centrales, como una mayor actividad motora y actividad hiperadrenérgica, junto a trastornos psicológicos, pasando de la inquietud y la ansiedad a la agresividad del individuo hacia sí mismo o hacia el exterior, apareciendo en la mayor parte de los casos un comportamiento violento.

Otra definición es la de Moreno Martínez<sup>1</sup>, basada en los criterios del DSM-IV, que define la agitación psicomotriz como una excesiva actividad motora asociada a una sensación de tensión interna, en la que, habitualmente, la actividad no es productiva, teniendo un carácter repetitivo con comportamientos como andar velozmente, moverse nerviosamente, retorcer las manos, manosear... todo síntomas de la esfera ansiosa; junto a cólera, pánico, euforia, desinhibición verbal, desconexión ideativa y agresividad.

Este síndrome puede estar motivado por múltiples causas que podemos dividir en psiquiátricas y orgánicas. Las causas psiquiátricas pueden ser enfermedades psicóticas como la esquizofrenia, la paranoia o el trastorno bipolar; enfermedades neuróticas como la ansiedad, trastornos conversivos y disociativos; y también pueden estar relacionadas con factores externos muy estresantes, por ejemplo ante una catástrofe presenciada. Es decir, la mayor parte de enfermedades psiquiátricas pueden presentar episodios de agitación entre sus floridos brotes agudos<sup>2,3</sup>.

Por otro lado están las causas orgánicas, las cuales pueden ser endógenas o exógenas. Las endógenas están en relación fundamentalmente con problemas metabólicos como deshidratación, acidosis y trastornos iónicos, fiebre, hipoxia y encefalopatía hepática. Por esta razón no es raro encontrar pacientes intubados, muy graves, en las Unidades de Cuidados Intensivos que presentan cuadros de agitación psicomotriz. Las agitaciones de etiología orgánica endógena también se deben a problemas endocrinos como hipertiroidismo, hipo o hiperglucemia; y a problemas

neurológicos como meningoencefalitis, epilepsia, accidentes cerebrovasculares, entre otros<sup>2,3</sup>.

Las de etiología exógena se deben a intoxicación por drogas y fármacos, pero puede también aparecer en el síndrome de abstinencia de varios agentes. Algunos episodios de agitación son debidos al mecanismo de acción de las distintas sustancias y a su relación con neurotransmisores y receptores neuronales, mientras que también pueden originarse cuadros de agitación psicomotriz ante cualquier tóxico que afecte ampliamente al sistema nervioso central, deteriorando la oxigenación o desequilibrando metabólicamente las neuronas<sup>2,3</sup>.

La mayor parte de las intoxicaciones agudas tienen fines recreacionales o suicidas y hay un reducido grupo debidas a accidentes domésticos. Los agentes asociados son drogas de abuso, fármacos y productos domésticos. En cada caso puede estar presente un solo agente, aisladamente, pero tanto en las sobredosis recreacionales como en las suicidas lo más habitual es que estén presentes combinaciones de fármacos, de drogas o de fármacos y drogas. Como escriben Gainza et al<sup>4</sup>, dentro de las intoxicaciones los agentes más relacionados con la agitación psicomotriz son la cocaína, las anfetaminas y todos sus derivados y el alcohol.

Se ha definido la agitación psicomotriz como un síndrome puesto que los pacientes que la sufren presentan todos, el mismo conjunto de síntomas: alteración del comportamiento, afectación perceptiva y cognitiva, alteraciones motoras graves, junto con hiperactividad adrenérgica. Así, se puede deducir que, pese a que la etiología es muy distinta y variada, la fisiopatología, en la que las vías neurotransmisoras tienen un papel fundamental, es común o muy similar en todos los pacientes<sup>5</sup>.

Ya en 1985 Mann et al<sup>6</sup> describen una reducción significativa en la capacidad de respuesta beta-adrenérgica en pacientes deprimidos que presentaban agitación psicomotriz, correlacionándose esta desensibilización de los receptores beta-adrenérgicos con la gravedad de la agitación.

El mecanismo exacto continúa siendo una incógnita, pero se ha observado que las anomalías fisiopatológicas que presentan los pacientes son debidas a desregulaciones en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, noradrenérgico y GABAérgico<sup>5</sup>. De todos, el sistema que más se ha estudiado es el dopaminérgico, asociando el aumento de su actividad a efectos estimulantes psicomotores; en cambio el resto de vías están menos exploradas, incluso la vía noradrenérgica, pese a que está estrechamente interconectada con la vía dopaminérgica<sup>7</sup>.

Así se ha visto que los tratamientos que reducen el tono dopaminérgico y/o noradrenérgico, o aquellos que aumentan el tono serotoninérgico o GABAérgico, atenúan la agitación independientemente de la etiología<sup>5</sup>.

Ante la exposición a cocaína la disponibilidad de las aminas biógenas en los receptores adrenérgicos aumenta porque bloquea la recaptación presináptica en neuronas que contienen serotonina y catecolaminas; es por esto que se la considera un simpaticomimético indirecto. Debido a los niveles aumentados de noradrenalina sobre todo, y en menor medida de adrenalina, la cocaína estimula los receptores alfa 1 y 2 y beta 1 y 2 ocasionando vasoconstricción tanto en la irrigación cardiaca como vascular periférica. Además inhibe la recaptación neuronal de serotonina a nivel del sistema nervioso central, produciendo euforia. Otra característica que posee la cocaína es aumentar a nivel cerebral la concentración de glutamato y aspartato, sobre todo en la zona del núcleo accumbens, siendo el glutamato el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central y el aspartato, pese a que no está bien definido, un precursor para el glutamato con acciones excitadoras<sup>8,9</sup>.

Las anfetaminas son aminas simpaticomiméticas con una estructura química semejante a adrenalina. Aumentan los niveles sinápticos de dopamina, noradrenalina, adrenalina y serotonina por varios mecanismos: inhibición de la MAO, promoción de la síntesis de neurotransmisores, intercambio por difusión a través de transportadores de la membrana<sup>8,10</sup>.

El alcohol, pese a que tradicionalmente se ha considerado un depresor del sistema nervioso central, puede causar agitación severa. El mecanismo de acción no se conoce completamente pero se sabe que actúa a nivel del sistema GABAérgico, dopaminérgico y serotoninérgico. En el sistema GABAérgico el síndrome de abstinencia al alcohol también está relacionado con la aparición de agitación ya que la acción principal de esta vía es inhibir el potencial de acción en el sistema nervioso. El alcohol actúa modulando positivamente los receptores de GABA, estimulando la vía GABAérgica, que se encarga de inhibir el potencial de acción del sistema nervioso<sup>11,12</sup>.

Otro aspecto a tener en cuenta referente a la agitación psicomotriz es su diferencia con el delirio agitado. Muchos son los autores que utilizan los términos delirio agitado o síndrome del delirio agitado como sinónimos de agitación psicomotriz. Como señalan Kodikara et al<sup>13</sup>, Huai et al<sup>14</sup> o Strote et al<sup>15</sup>, entre otros, no son lo mismo y el uso del término delirio agitado debe ser cauteloso, pues es muy controvertido, en gran parte debido a que es un diagnóstico post-mortem de exclusión que se da cuando se identifican síntomas específicos pero no una causa clara de muerte súbita. El mismo Strote<sup>15</sup> define el síndrome de delirio agitado como una constelación de signos y síntomas que incluyen delirio, violencia, agitación, fuerza sobrehumana e impasibilidad al dolor, siendo un diagnóstico clínico-patológico que se realiza en última instancia tras la muerte del paciente gracias a la autopsia, la toxicología y el contexto histórico. Las

explicaciones fisiopatológicas que baraja son hipoxia, hiperpotasemia, acidosis, disfunción autonómica y desequilibrio de las catecolaminas. Pero todo son hipótesis, y hasta que no se pueda identificar la patología de estas muertes seguirá habiendo un mal uso del término y continuará la controversia alrededor del diagnóstico. Este trabajo se centra únicamente en la agitación psicomotriz.

El objetivo de este estudio es realizar un análisis de las características de los pacientes atendidos en un servicio de urgencias que presentan un cuadro de agitación psicomotriz en el curso de la evolución de una intoxicación aguda.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de las intoxicaciones agudas atendidas en los últimos 10 años en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB). Este es un hospital general de tercer nivel que presta asistencia sanitaria a unos 300.000 habitantes. El intervalo de tiempo que se ha analizado son los años comprendidos entre el 2006 y 2015, ambos incluidos, sin contar con el año 2016 ya que en el momento de iniciar el estudio los datos aun no estaban completamente registrados en la base de datos.

Ante cada intoxicación que llega al hospital se recogen una serie de datos de forma prospectiva mediante una ficha codificada y se registran en una base de datos informática, Stateview ®. En esta base de datos se recoge toda la información referente a las intoxicaciones que se han atendido en este Hospital desde 1991 y es gestionada por la Unidad de Toxicología del HCULB.

La ficha codificada presenta 45 variables que permiten una descripción completa de las características de las intoxicaciones agudas. Las variables recogen datos demográficos, cronología y tipo de intoxicación, agente causal y vía de acceso, antecedentes relevantes del paciente, resultados analíticos de muestras recogidas, sintomatología presente, procedimientos terapéuticos empleados y evolución y secuelas. Dicha ficha se adjunta en el anexo 1.

En cuanto al análisis estadístico, los datos son procesados y analizados mediante el programa estadístico SPSS (versión 22). Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias, expresándose en número y porcentaje (%). Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE). Se evalúa la asociación entre variables cualitativas con el test de Chi <sup>2</sup> y el test exacto de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas se ha utilizado la prueba t-Student y el test de ANOVA o análisis de varianza. En aquellos casos en los que la distribución no cumple criterios de normalidad se ha utilizado el test no paramétrico de U de Mann-Whitney. Se acepta que hay diferencias estadísticamente significativas si el valor de p es inferior a 0,05.

Para la revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática avanzada del tema en las bases de datos de Medline-PubMed y Embase.

En Pubmed la búsqueda se ha realizado utilizando "Psychomotor Agitation"[Mesh] AND drug\* AND (TOXIC\* OR POISON\*) AND "HUMANS"[MESH], obteniendo 197 artículos, mientras que en Embase se emplea 'drug toxicity and intoxication'/exp OR

poisoning AND ('human'/exp OR human) AND 'restlessness'/exp, obteniéndose 423 artículos. La selección de artículos se hace en función del año de publicación y de la relación con el tema que se está tratando.

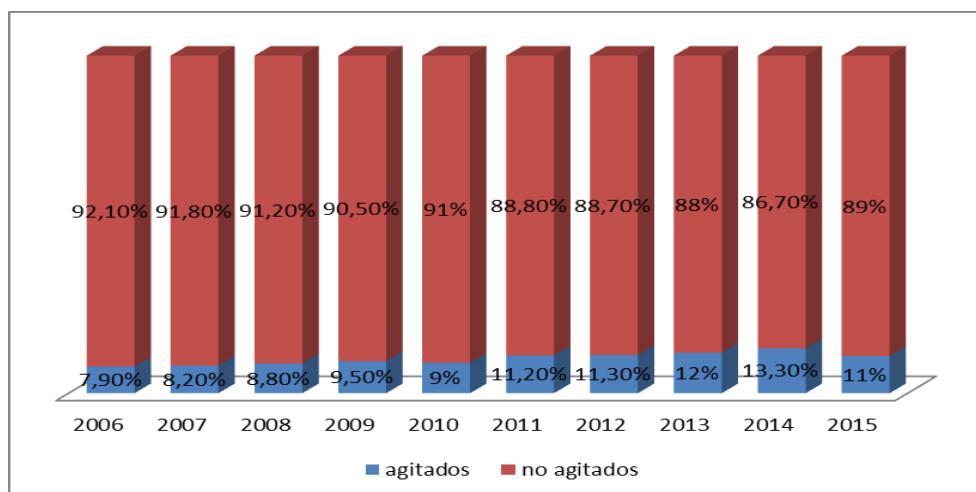
También se ha consultado la página oficial UpToDate ®. En este caso las palabras clave que se han usado son: psychomotor agitation pathophysiological, psychomotor agitation neurotransmitter system, cocaine neurotransmitter.

Por último se seleccionaron, gracias al catálogo Roble, los libros de texto presentes en las bibliotecas de la Universidad de Zaragoza que trataran el tema de la agitación psicomotriz, consultándolos en sala.

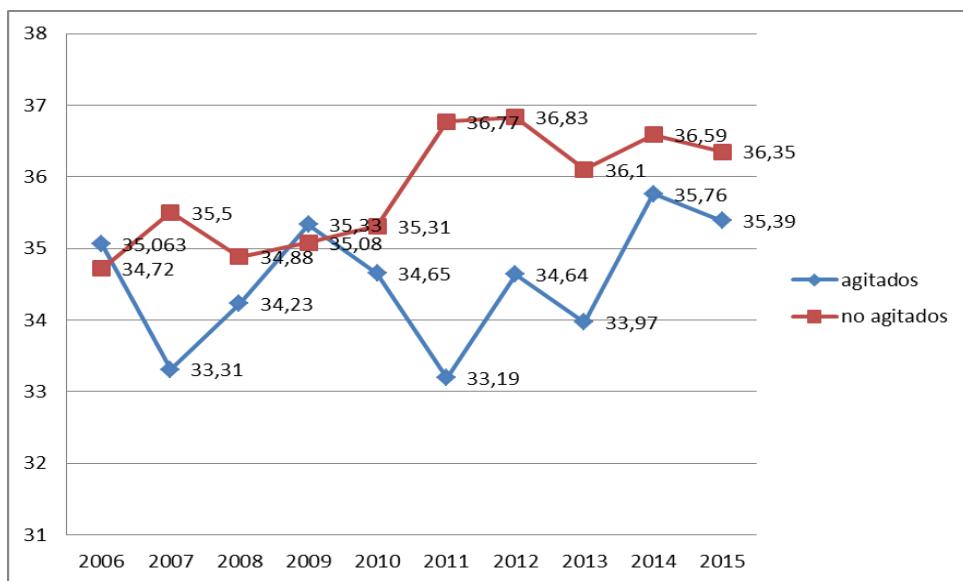
## RESULTADOS

Desde el año 2006 al 2015, ambos incluidos, se han atendido en el HCULB un total de 11295 pacientes intoxicados. Esta población se ha dividido en dos grupos: pacientes agitados (PA), los que presentaron agitación psicomotriz a la llegada al hospital, y pacientes no agitados (PNA), aquellos que no presentan clínica alguna de agitación psicomotriz. El grupo de pacientes agitados está compuesto por 1122 pacientes, un 9,93% del total, mientras que el grupo de pacientes no agitados lo forman 10173 pacientes, un 90,07% del total de pacientes.

La gráfica 1 muestra la proporción de pacientes agitados y no agitados por año. Podemos observar, que el número de agitados dentro del total de pacientes que presenta una intoxicación por año tiene una tendencia ligeramente ascendente.



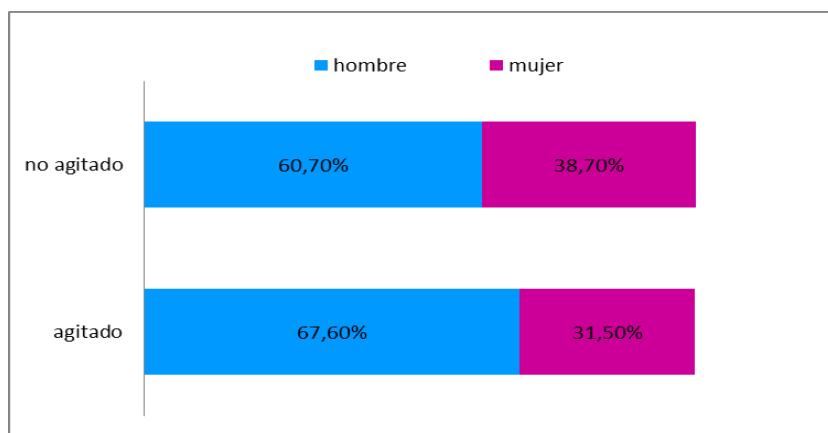
Gráfica 1. Distribución porcentual de pacientes agitados y no agitados por año.



Grafica 2. Evolución de la media de edad en los dos grupos a lo largo del periodo estudiado

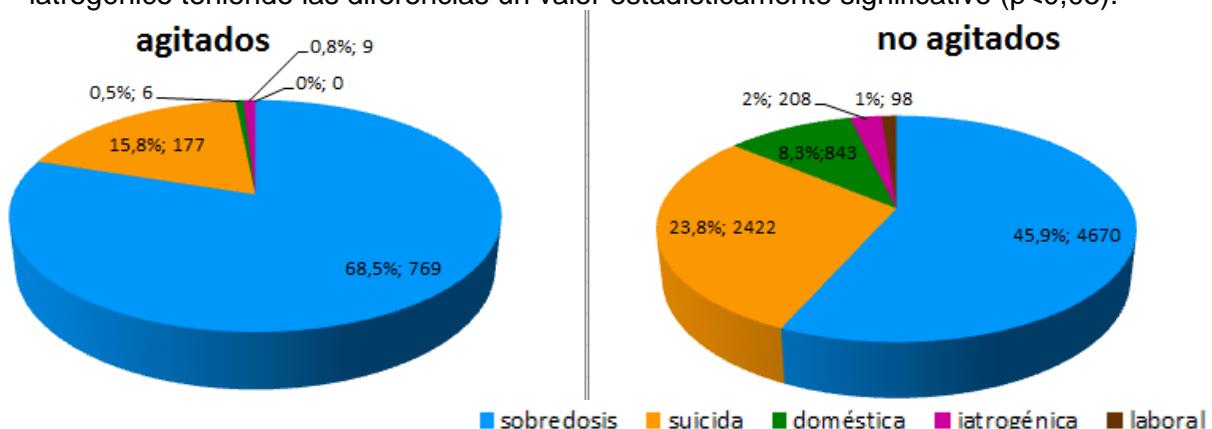
La media de edad del grupo PA es 37,09 (DE 18,22) y la de PNA es 37,65 (DE 19,77). En la gráfica 2 podemos ver cómo ha ido evolucionando la media de edad de los dos grupos en los años del estudio, estando siempre en torno a los 33-36 años.

En cuanto al análisis del sexo, dentro del grupo PA 758 pacientes (un 67,6%) son hombres frente a 353 (un 31,5%) que son mujeres. En el grupo PNA 6171 pacientes (un 60,7%) son hombres y 3932 (un 38,7%) son mujeres. Del total de hombres que presentaron intoxicación el 10,9% presentaron agitación psicomotriz mientras que del total de mujeres intoxicadas el 8,2% presentaron agitación. Todas estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) y se muestran en la gráfica 3, donde se ve que los hombres se intoxican más frecuentemente que las mujeres y que, dentro de los intoxicados presentan un mayor número de casos de agitación.



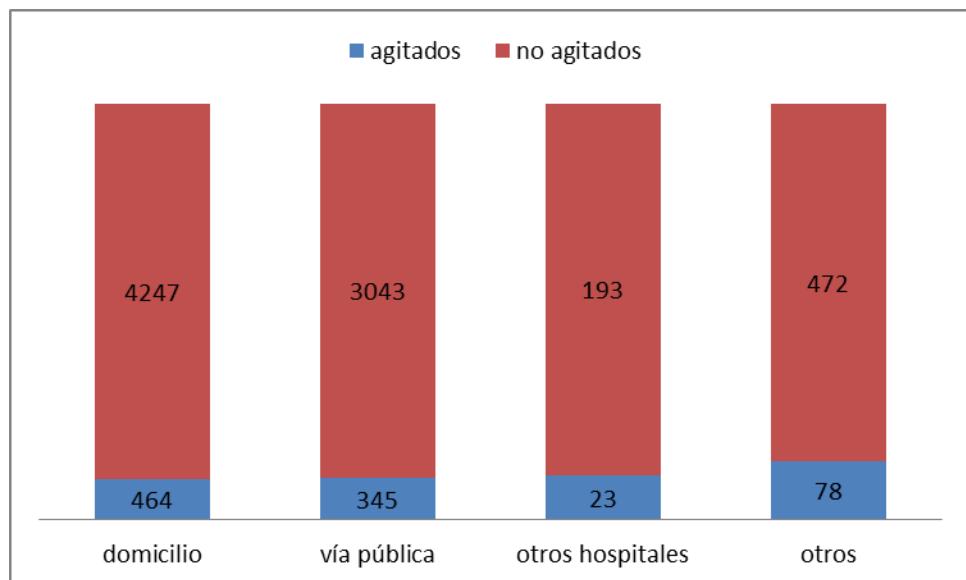
Gráfica 3. Distribución de sexo según grupo de agitación.

Las sobredosis recreacionales son el tipo de intoxicación más frecuente tanto en PA, un 68,5% del total (769 pacientes), como en PNA, con un 45,9% (4670 pacientes). Esto supone un total de 5439 pacientes (un 48,2%) intoxicados con esta intención. Esto se muestra en la gráfica 4, comparándose con el resto de tipos: suicida, laboral, iatrogénico teniendo las diferencias un valor estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ).

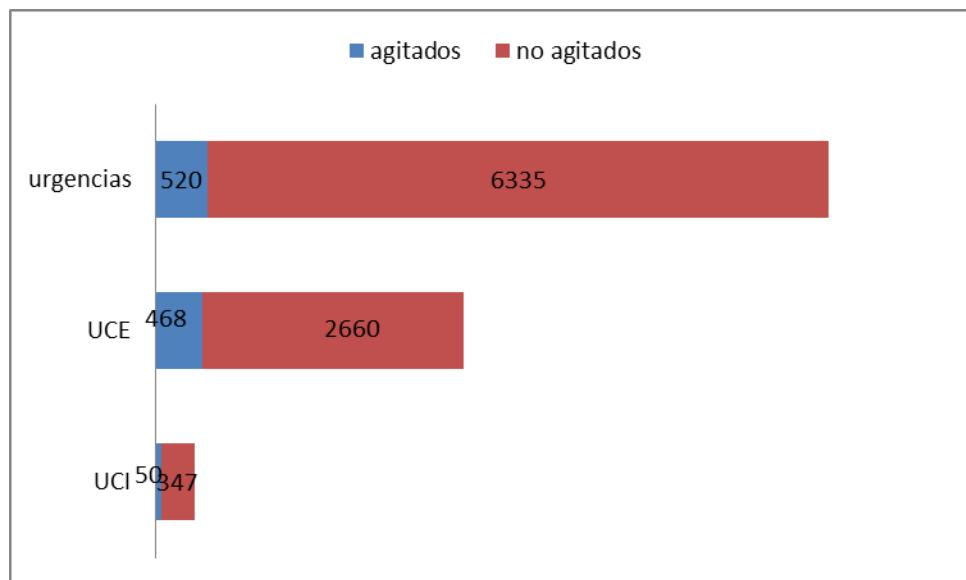


Gráfica 4. Distribución de tipo de intoxicación en agitados y no agitados.

Relacionado con el tipo de intoxicación está la procedencia de los pacientes, es decir, desde dónde llegan. La gran mayoría de pacientes vienen desde sus domicilios y desde la vía pública. Así, dentro del grupo PA el 41,4% (464 pacientes) provienen de su domicilio y el 30,7% (345 pacientes) de la vía pública; y en el grupo PNA el 41,7% (4247 pacientes) llegan desde su domicilio y el 29,9% (3043 pacientes) de la vía pública. Otros lugares desde donde llegan son el trabajo, el médico de atención primaria, residencias, pero son tan pocos los pacientes que acuden desde estos lugares que se agrupan todos en un mismo grupo. Esto se muestra en la gráfica 5 ( $p<0,05$ ).



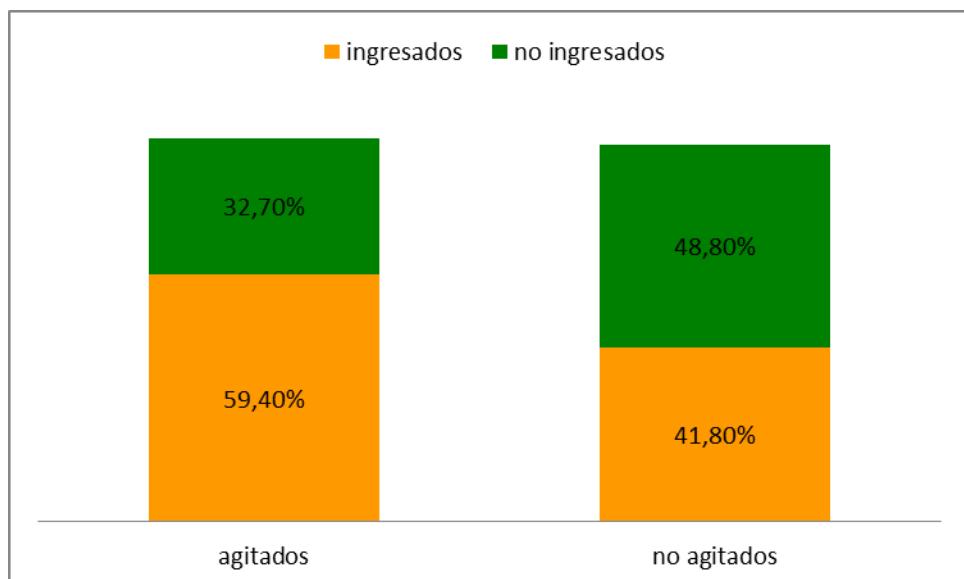
Grafica 5. Distribución de agitados y no agitados según procedencia



Gráfica 6. Número de pacientes agitados y no agitados según servicio.

Una vez que los pacientes llegan al hospital, la asistencia inicial que reciben en la mayoría de los casos es en el Servicio de Urgencias. En el grupo PA 520 pacientes (un 46,3%) son atendidos en Urgencias, 468 (un 41,7%) en UCE y 50 (un 4,5%) en UCI. En el grupo PNA 6335 pacientes (un 62,3%) son atendidos en Urgencias, 2660 (un 26,1%) en UCE y 347 (un 3,4%) en la UCI. ( $p<0,05$ ). Esto se observa en la gráfica 6.

Observando los pacientes que se quedan ingresados después de ser atendidos el 13,5% son PA y el 86,5% PNA. En la gráfica 7 se ve que dentro del grupo PA el 59,4% (666 pacientes) son ingresados y en el grupo PNA se ingresa al 41,8% (4252 pacientes), diferencia estadísticamente significativa con  $p<0,05$ . Entre los pacientes que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos el 12% son PA y el 88% son PNA. Dentro del grupo PA el 2,9%, 32 pacientes ingresan en UCI frente al 2,3%, 234 pacientes en el grupo PNA.



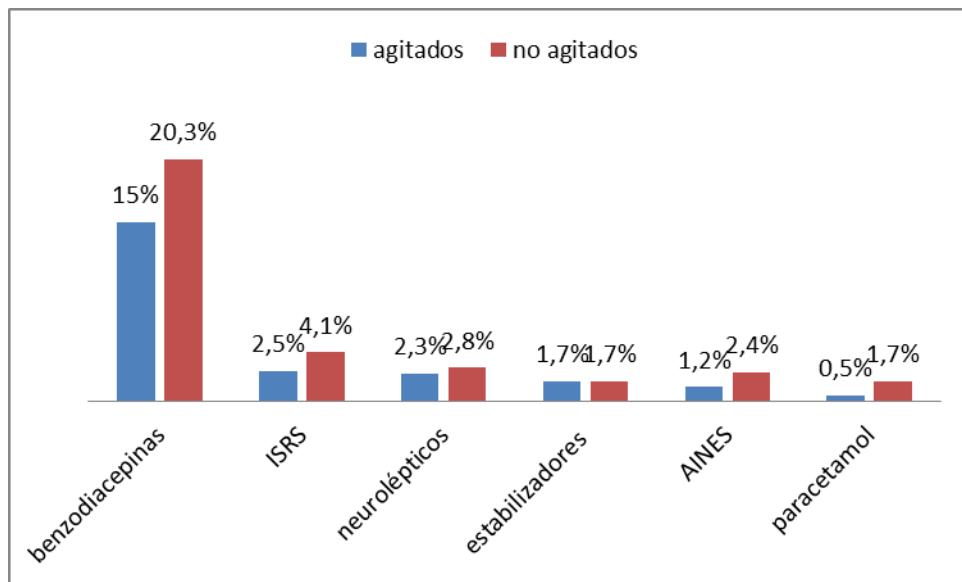
Gráfica 7. Distribución porcentual de los ingresos según grupo de agitación.

En la gráfica 8 se analiza la proporción de pacientes de cada grupo que ha consumido cada uno de los fármacos. El fármaco más consumido por ambos grupos y con gran diferencia son las benzodiacepinas. Se registraron en 168 PA, un 15% y en 2064 PNA, un 20,3%. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

En el grupo PA los siguientes fármacos más usados son los ISRS (28 pacientes, un 2,5%), los neurolépticos (26 pacientes, un 2,3%) y los estabilizadores (19 pacientes, un 1,7%). Los menos consumidos son los AINES (14 pacientes, un 1,2%) y otros fármacos como la metadona, el paracetamol y otros antidepresivos. En el grupo PNA los más usados, después de las benzodiacepinas, son los ISRS (414 pacientes, un

4,1%), los neurolépticos (282 pacientes, un 2,8%) y los AINES (242 pacientes, un 2,4%). Menos consumidos son el paracetamol (173 pacientes, un 1,7%), los estabilizadores (176 pacientes, un 1,7%), seguidos de otros antidepresivos y la metadona.

Entre ambos grupos, las diferencias de consumo existente son estadísticamente significativas en el caso de las benzodiacepinas, los ISRS, los antidepresivos tricíclicos, el paracetamol y los AINES. En el consumo del resto de fármacos no.

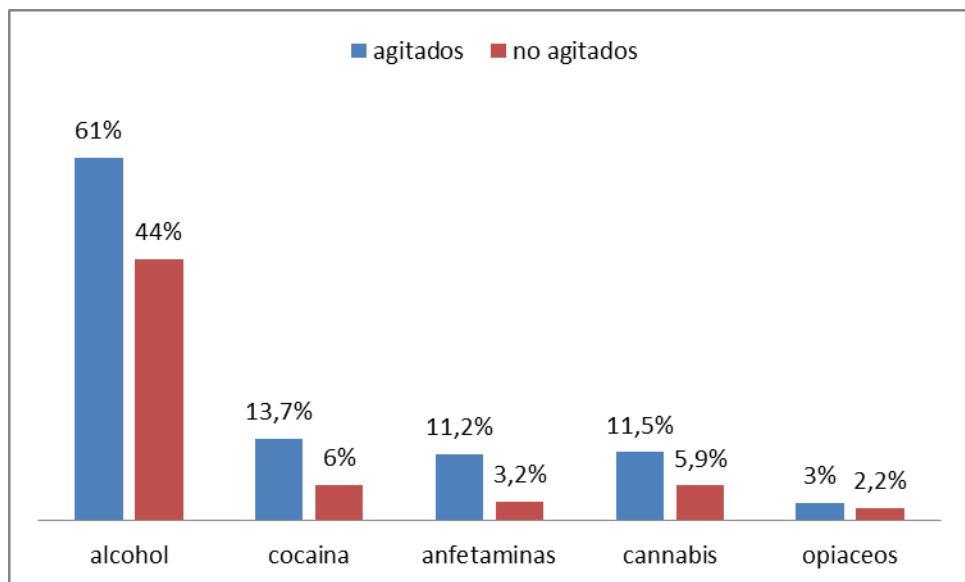


Grafica 8. Distribución del tipo de fármaco empleado según grupo de agitación

En el caso de las drogas, representadas en la gráfica 9, la droga más usada por ambos grupos es el alcohol. Dentro del grupo PA lo ingirieron 684, un 61% y en el grupo PNA un 44%, 4479 pacientes. Esta diferencia es estadísticamente significativa.

Después del alcohol, en los PA las drogas más consumidas fueron la cocaína (154 pacientes, un 13,7%), el cannabis (129 pacientes, un 11,5%) y anfetaminas (126 pacientes, un 11,2%). En los PNA también son la cocaína (612 pacientes, un 6%), el cannabis (598 pacientes, un 5,9%) y las anfetaminas (326 pacientes, un 3,2%) las drogas más usadas tras el alcohol, pero con un uso mucho inferior al grupo PA, diferencias todas estadísticamente significativas.

Las drogas menos consumidas en ambos grupos son los opiáceos, el GHB y el LSD.



Gráfica 9. Distribución del tipo de droga empleada según grupo de agitación

La agitación psicomotriz está asociada a drogas de abuso y a algunos fármacos pero no se encuentran casos en el contexto de intoxicación por productos domésticos como cáusticos y disolventes.

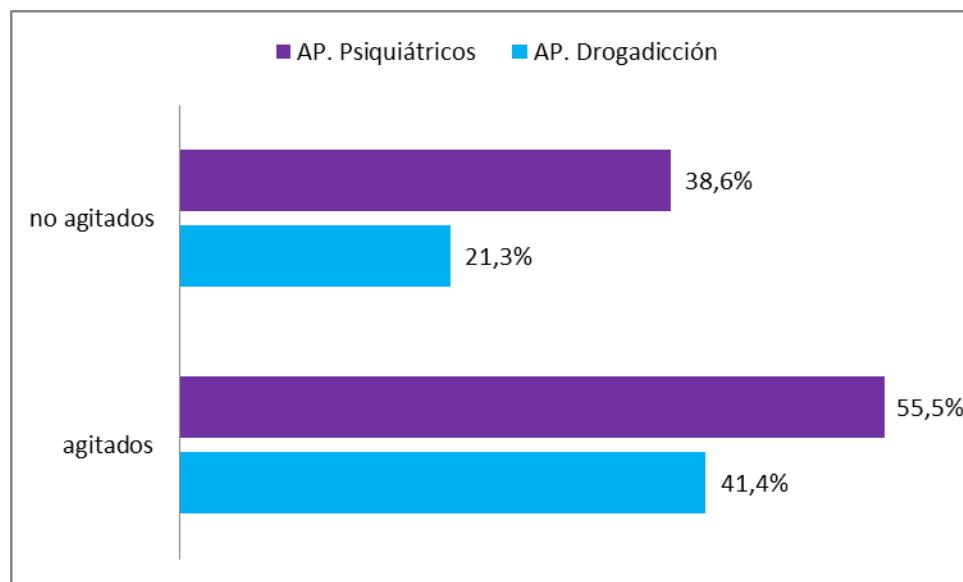
El alcohol es una droga ampliamente utilizada en los pacientes intoxicados, siendo en proporción más consumida por el grupo PA. Dentro de su consumo se quiere analizar si existe una relación entre el nivel de alcohol en sangre y la agitación, es decir, si de manera que va aumentando la concentración de alcohol en sangre se dan más casos de agitación. Del total de pacientes intoxicados se determina la alcoholemia en sangre a 4207 pacientes, a un 37,25%, de los cuales 573 son PA.

Para ver si la hipótesis se verifica se compara el número de PA con una concentración de alcohol en sangre entre 0 y 0,5 g/l con la cantidad de PA que presentan una concentración mayor a 3 g/l. Dentro del intervalo 0 a 0,5 g/l se encuentran 68 pacientes agitados, mientras que con una concentración mayor a 3g/l hay 59 pacientes ( $p<0,05$ ). Con estos resultados se puede afirmar que la agitación no tiene una relación dosis dependiente con el alcohol.

Otras dos variables interesantes para comparar son los antecedentes personales psiquiátricos y de drogadicción, que se representan en la gráfica 10.

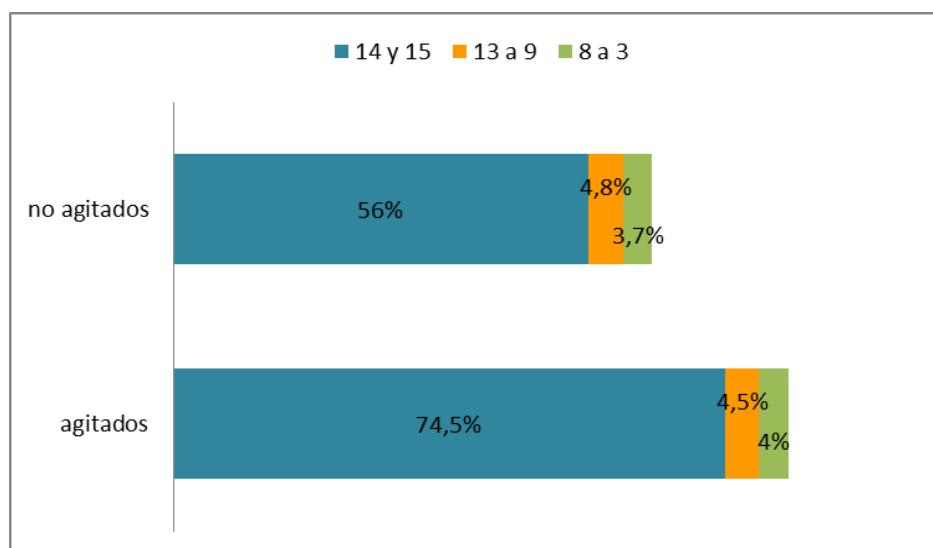
Los antecedentes psiquiátricos están presentes en el 55,5% del total de PA, es decir en 623 pacientes, mientras que el grupo PNA están presentes en menor proporción, en un 38,6%, lo que supone 3931 pacientes. La prevalencia de drogadicción en el grupo PA es del 41,4%, 465 pacientes, frente al 21,3%, 2919 PNA. Con estos

resultados afirmamos que los antecedentes psiquiátricos y de drogadicción son más frecuentes en los pacientes intoxicados que presentan agitación psicomotriz además de forma estadísticamente significativa en ambos casos.



Gráfica 10. Proporción de pacientes de cada grupo de agitación que presentan antecedentes psiquiátricos y de drogadicción.

Centrándose en los distintos síntomas que presentan los pacientes, se analizan individualmente los neurológicos. Lo primero en examinar es el nivel de conciencia con la escala de Glasgow, gráfica 11. La gran mayoría de los pacientes intoxicados presentan un valor de 14-15, están totalmente conscientes: un 74,5% del grupo PA (836 pacientes) y un 56% del grupo PNA (5698 pacientes) ( $p<0,05$ ). En valores de 13 a 9 y menores de 9 las proporciones en ambos grupos son similares.



Gráfica 11. Distribución de los valores de la escala de Glasgow según grupo de agitación

El resto de sintomatología neurológica se recoge en las tablas 1 y 2.

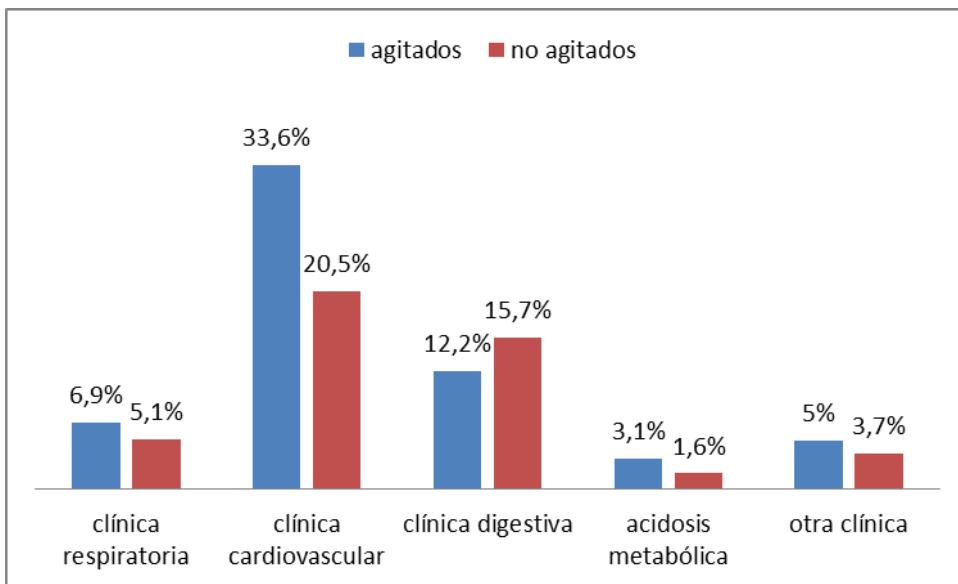
	Coma	Ansiedad	Desorientación	Convulsiones	Depresión Respiratoria	Tremor
<b>Agitados</b>	83 7,4%	107 9,5%	78 7%	40 3,6%	9 0,8%	16 1,4%
<b>No agitados</b>	797 7,8%	535 5,3%	279 2,7%	194 1,9%	65 0,6%	67 0,7%

	Miosis	Midriasis	Embriaguez	Delirio	Alucinaciones	Otros
<b>Agitados</b>	90 8%	143 12,7%	420 37,4%	81 7,2%	38 3,4%	103 9,2%
<b>No agitados</b>	412 4%	739 7,3%	2644 26%	94 0,9%	78 0,8%	1789 17,6%

Tablas 1 y 2. Distribución de los síntomas neurológicos según el grupo de agitación.

Lo que se puede deducir de ambas tablas es que los síntomas que más acompañan a la agitación psicomotriz son la embriaguez, la midriasis y la ansiedad, mientras que en el grupo PNA los síntomas más frecuentes son la embriaguez, la midriasis y el coma. La proporción de pacientes que presentan midriasis y embriaguez es mucho mayor en el grupo de PA que en el de PNA. Es un dato muy llamativo, con una diferencia estadísticamente significativa. Y aunque no sea la clínica más frecuente, lo mismo ocurre al hablar del delirio, las alucinaciones, la desorientación, la ansiedad, las convulsiones, el temblor y la miosis, todos ellos síntomas y signos mucho más frecuentes en el grupo PA, con diferencias estadísticamente significativas. Es decir, la clínica neurológica, a excepción de la depresión respiratoria y el coma que aparecen en proporción similar en ambos grupos, es mucho más frecuente en PA.

Además de la clínica neurológica pueden presentar clínica respiratoria, cardiovascular, digestiva, así como acidosis metabólica u otro tipo de clínica, no siendo excluyentes. Estos datos se representan en la gráfica 12.

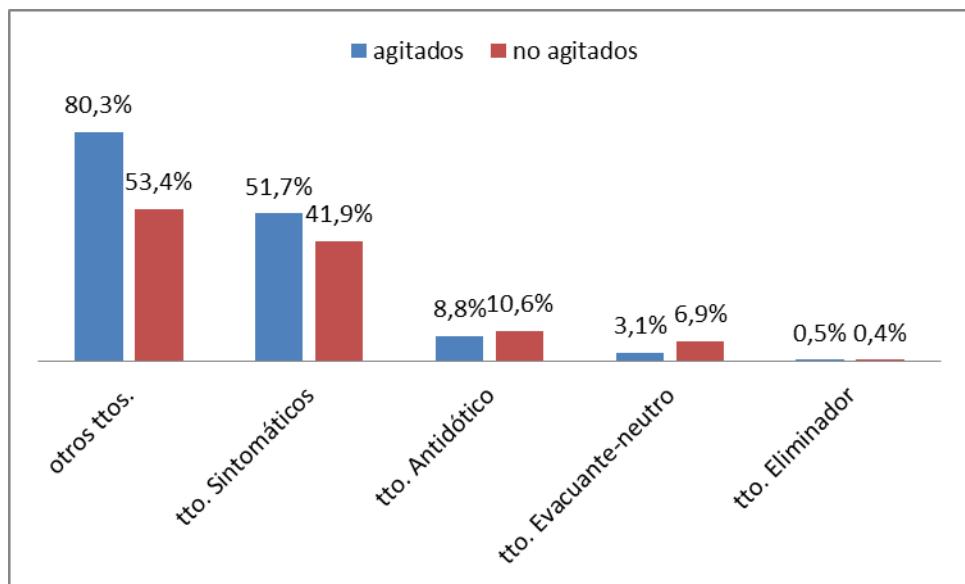


Gráfica 12. Presencia de distintos síntomas según grupo de agitación.

Lo que vemos en esta gráfica es que la presencia de todo tipo de clínica es mayor en el grupo PA en comparación con el grupo PNA, de modo que existen diferencias estadísticamente significativas en todos los casos, excepto en la clínica digestiva, que es más frecuente, también de forma estadísticamente significativa, en el grupo PNA. Así, la clínica respiratoria está presente en 77 PA, un 6,9% y en el grupo PNA aparece en el 5,1%, en 514 pacientes. La clínica cardiovascular aparece en 377 (un 33,6%) PA, mientras que en el grupo PNA en 2089 (un 20,5%). La acidosis metabólica aparece en 35 PA (un 3,1%) y en 158 PNA (un 1,6%).

El tratamiento que ambos grupos reciben se puede fraccionar en tratamiento evacuante-neutralizante, eliminador, antidótico, sintomático y otros tratamientos. En la gráfica 13 se ve de forma global los tratamientos que han recibido los pacientes en cada grupo. En ambos grupos los tratamientos más empleados son los tratamientos sintomáticos y otros tratamientos, poseyendo la comparación de todos diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ). En el grupo PA un 80.3%, 901 pacientes, reciben otros tratamientos y un 51,7%, 580 pacientes, tratamiento sintomático. Dentro del grupo PNA un 53,4% recibe otros tratamientos (5429 pacientes) y un 41,9%, 4259 pacientes, tratamiento sintomático.

Los tratamientos eliminador y neutralizante no tienen apenas aplicación en ninguno de los dos grupos.



Gráfica 13. Distribución en cada grupo de agitación de la proporción de pacientes que recibe ese tipo de tratamineto.

Centrando en los tipos de tratamiento, dentro del tratamiento sintomático en el grupo PA a un 43,3% (486 pacientes) se les realiza un ECG, un 18,9% (212 pacientes) necesitan oxígeno ( $O_2$ ) y un 2% (22 casos) son intubados orotraquealmente (IOT). En el grupo PNA se les realiza un ECG a un 31,6% (3212 pacientes), un 9,7% (985 pacientes) precisan  $O_2$  y un 0,9% (95 casos) IOT. Otras medidas que requieren ambos grupos son ventilación mecánica, antiarriítmicos y drogas vasoactivas pero el grupo de pacientes que las requiere es muy reducido, no llegando al 0,1% de pacientes.

Dentro del apartado de otros tratamientos los más empleados son aquellos cuyo propósito es la sedación. Para ellos se utilizan antipsicóticos como la olanzapina y el haloperidol, las benzodiacepinas, la contención mecánica y la ketamina. En la tabla 3 se muestra la cantidad de pacientes de cada grupo y la proporción en los que se utilizan las distintas medidas nombradas.

Estas medidas se suelen usar de forma combinada. Hay casos en los que se elige entre uno de los dos antipsicóticos o la ketamina como fármaco “principal” y se acompaña de benzodiacepinas (una o varias) y/o contención mecánica; otros casos en los que únicamente se utilizan benzodiacepinas o contención mecánica; otros en los que estas dos últimas medidas se combinan.

	Olanzapina	Haloperidol	Bzp	Contención Mecánica	Ketamina
<b>Agitados</b>	85 7,58%	133 11,85%	492 43,85%	67 5,97%	12 1,07%
<b>No agitados</b>	66 0,65%	28 0,28%	455 4,47%	8 0,1%	0 0%

Tabla 3. Distribución de otros tratamientos según el grupo de agitación.

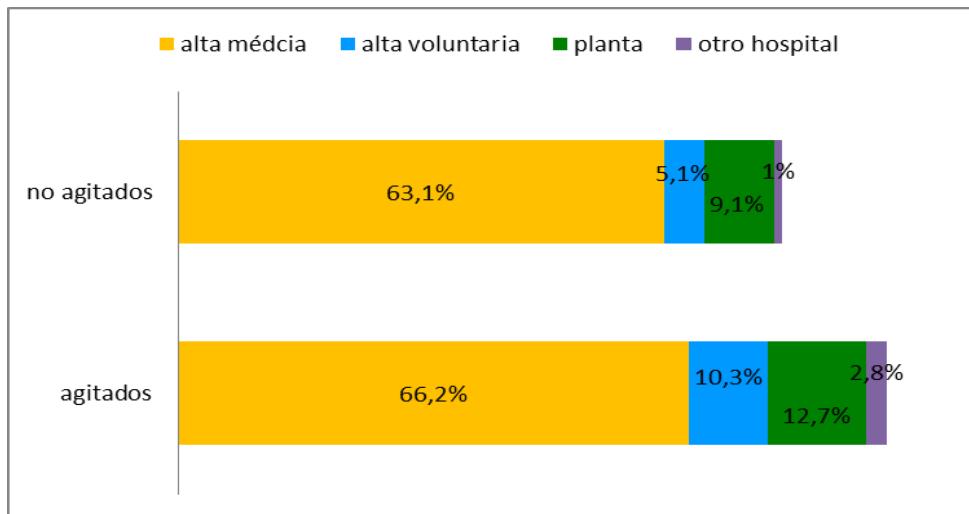
En esta tabla vemos que todos los tratamientos son mucho más utilizados en el grupo PA. Analizando este grupo se observa que se emplean dos antipsicóticos, utilizándose más al haloperidol (11,85%) que la olanzapina (7,58%). Otra alternativa a los antipsicóticos es la ketamina pero solo se emplea en el 1,07% de los PA. El uso de estos tres fármacos en el grupo PNA es proporcionalmente mucho menor, 0,28%, 0,65% y 0% respectivamente. En el caso de las benzodiacepinas (bzp) se emplean casi en la mitad de PA, 43,85%, mientras que en PNA no llega al 6% su uso.

Apenas ocurren secuelas en ninguno de los dos grupos. Dentro del grupo PA puedan darse más complicaciones debido a la sedación, pero estas no ocurren mucho o si se dan son leves ya que el número de secuelas es mínimo (3 pacientes con secuelas pulmonares).

Un par de características patológicas que se recogen al alta son si se llega a diagnosticar de algún trastorno psiquiátrico y si el episodio de intoxicación sufrido se etiqueta o no de intento autolítico. Dentro del conjunto PA el 44,2% (496 pacientes) presentan diagnóstico psiquiátrico al alta, mientras que en el grupo PNA esto ocurre en el 25,5% de los casos (ante 2592 pacientes). Hablando de si se clasifica o no como intento autolítico se considera como tal en un 3,8% de casos dentro de todos PA (43 casos) y en un 5,1% de PNA (521 casos). En ambos casos las diferencias entre los dos grupos son estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ).

Respecto al tipo de alta que se da a los pacientes, hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de agitación. Como se muestra en la gráfica 14 entre todos los PA a un 66,2% (743 pacientes) se les dio el alta médica; un 10,3% (116 casos) pidieron el alta voluntaria; a 142 pacientes, un 12,7% se les pasó a planta; y a un 2,8%, es decir 31 pacientes, se les derivó a otro hospital. En el grupo PNA el

alta médica la recibieron el 63,1%, 6421 pacientes; un 5,1% (516 pacientes) pidieron el alta voluntaria; 928 casos, es decir un 9,1% de casos pasaron a planta y a un 1% (98 pacientes) se los derivó a otro hospital.



Gráfica 18. Distribución tipo de alta recibida según grupo de agitación.

Por último, en relación a la iatrogenia hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. En el de PA se ha producido iatrogenia en 72 pacientes, un 6,4%, estando 6 casos relacionados con la aparición de agitación tras la toma del antídoto flumacenilo y 61 casos relacionados con la sedación excesiva. En el grupo PNA son 32 los casos en los que se produce iatrogenia, un 0,3%, siendo las causas aquí más variadas: vómitos tras carbón, reacciones alérgicas, agitación y reacciones vagales tras antídotos, sedación excesiva.

## DISCUSIÓN

Es necesario resaltar que la agitación psicomotriz en el contexto de una intoxicación es una situación que con frecuencia se observa en los Servicios de Urgencias y que constituye, en muchas ocasiones, un riesgo tanto para el paciente como para el personal sanitario que le presta asistencia. Pese a esta relevancia clínica es un tema del que poco se sabe y poco se ha estudiado.

Tras realizar una revisión sistemática son escasos los artículos que se han encontrado relacionados con la agitación psicomotriz en este contexto de intoxicación. La mayor parte de artículos encontrados, como los escritos por Abouchedid et al<sup>16</sup>, Bäckberg et al<sup>17</sup> o Roberts et al<sup>18</sup>, entre otros, hablan de que la agitación psicomotriz aparece como uno de los principales síntomas en los casos de consumo de drogas de nuevo diseño, actualmente denominadas Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP), entre las que se mencionan los cannaboides sintéticos, el 5-IT, el mexedrone y múltiples derivados de las anfetaminas y las catinonas. Ante estas drogas el cuadro de agitación psicomotriz se presenta de forma muy intensa, muchas veces junto a alucinaciones y delirios paranoides importantes. Estos estudios documentan casos en Estados Unidos y Reino Unido, porque es allí donde el consumo de estas nuevas drogas de diseño se está diagnosticando con mayor frecuencia.

El término NPS hace referencia a sustancias químicas creadas mediante modificación de las estructuras moleculares de drogas ya existentes, generalmente anfetaminas<sup>19</sup>. Existe una dificultad diagnóstica metodológica ya que analítica e inmunoenzimáticamente en general todas positivizan como anfetaminas. En España va apareciendo algún caso; en el HCULB concretamente se registró un grupo de 6 casos con sobredosis por DOC con un cuadro típico de agitación en el año 2014, dos de los cuales ingresaron en UCI.

Como escribe Gainza<sup>4</sup>, clásicamente se ha asociado la agitación psicomotriz al consumo de cocaína, a las anfetaminas y sus derivados y tanto al consumo como al síndrome de abstinencia de alcohol. En el estudio que se ha llevado a cabo sobre las intoxicaciones agudas en los últimos diez años en el HCULB se ha visto que en el grupo de PA los agentes etiológicos más comunes que se asocian con la agitación son, efectivamente, el alcohol, la cocaína y las anfetaminas. En este mismo grupo de pacientes otra droga que se observa que está presente en una parte importante de los pacientes agitados, en un 11,5%, es el cannabis. No se puede afirmar que el cannabis sea un causante de agitación psicomotriz, ya que los pacientes suelen presentar varios agentes asociados.

También se ha visto que la relación de la agitación con el alcohol no es dosis dependiente, de modo que al aumentar la concentración de alcohol en sangre no se dan proporcionalmente más casos de agitación. A esta afirmación dentro del HCULB ya habían llegado Ferrer-Dufol et al<sup>20</sup> pero con una muestra de PA distinta, más pequeña y de años distintos.

Respecto a los medicamentos se han descrito casos de agitación psicomotriz ante la toma de anticolinérgicos, neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, antiepilepticos, corticoides, inmunodepresores<sup>2,3</sup>. Dentro de los pacientes del HCULB los fármacos ante cuyo consumo se han registrado más casos de agitación psicomotriz han sido las benzodiacepinas (ansiolíticos), seguidas de antidepresivos ISRS y neurolépticos. Es difícil de explicar que ante la ingesta de benzodiacepinas se den casos de agitación psicomotriz; las posibles explicaciones serían una agitación paradójica o asociaciones con otros agentes.

La agitación psicomotriz no suele presentarse sola, sino que aparece junto a un conjunto de síntomas y signos. Hill et al<sup>21</sup>, Rutherford et al<sup>22</sup> y Hofer<sup>23</sup> et al dan algunos ejemplos de descripción de intoxicaciones agudas, por distintos agentes exógenos, con agitación psicomotriz. En la mayoría de sus casos esta viene acompañada de embriaguez, midriasis, confusión e incluso descenso del nivel de conciencia, taquicardia, hipertensión, febrícula, taquipnea y acidosis. Son menos los casos en los que también se objetivan miosis, nistagmus, amnesia, alucinaciones y convulsiones. En el grupo estudiado de PA del HCULB, los síntomas neurológicos más frecuentes son embriaguez y la midriasis. En menor medida aparece ansiedad, miosis, delirios, coma y desorientación. Y menos frecuentes aún, pero con significación estadísticamente significativa respecto al grupo PNA, se dan alucinaciones, convulsiones y temblor. A nivel de síntomas sistémicos en este grupo PA los síntomas más frecuentes son la taquicardia, la hipertensión y la acidosis metabólica. Todos son datos que encajan con las descripciones encontradas en la literatura.

El manejo y tratamiento en los Servicios de Urgencias de los pacientes agitados es un punto fundamental. Con el tratamiento antidótico hay que tener precaución puesto que puede antagonizar los síntomas depresores que se dan a nivel del sistema nervioso central potenciando y mostrando el paciente clínica estimulante. Al hablar del tratamiento sedante, el más importante, no existen evidencias claras de cuáles son los mejores pasos a seguir ni de que medicación es la más apropiada. Richards et al<sup>24</sup> realizan una revisión sistemática, centrándose solo en el caso de la sobredosis por

anfetaminas y derivados, sobre el tratamiento farmacológico para tratar esta agitación así como la posible psicosis y los síntomas hiperadrenérgicos. Las conclusiones a las que llegan es que, pese a que la evidencia de alta calidad es limitada, el uso de butirofenona (y sus derivados como el haloperidol), antipsicóticos de última generación, benzodiacepinas y beta-bloqueantes está recomendado. Aun así afirman que nuevos ensayos prospectivos aleatorios son necesarios para definir más el tratamiento de estos pacientes.

Por otro lado, Cole et al<sup>25</sup> analizan el tratamiento de la agitación inespecífica prehospitalaria, muchas veces relacionada con el consumo de alcohol y drogas. Parten de la base de que la sedación química ha demostrado reducir la agitación, aunque el agente óptimo no ha sido acordado. Por ello comparan el uso de la ketamina con el haloperidol, partiendo de la hipótesis de que en pacientes que presentan agitación severa 5mg/kg de ketamina intramuscular serían superiores a 10 mg intramusculares de haloperidol en cuanto al tiempo que se tarda en conseguir una sedación adecuada. Los resultados y conclusiones de dicho estudio demostraron que, en efecto, la ketamina consigue una sedación adecuada más rápidamente (5 minutos de media frente a los 17 en caso de usar haloperidol), pero también se vio que estaba asociado a mayor número de complicaciones (hipersalivación, distonía, vómitos, laringoespasmos) y a una mayor tasa de intubaciones.

En nuestro grupo de pacientes agitados las medidas farmacológicas que se emplean son las recomendadas por Richards et al (benzodiacepinas se administran al 43,9%, haloperidol en el 11,8% y olanzapina como antipsicótico de nueva generación en el 7,6%) a excepción de los beta-bloqueantes que se administran a menos del 0,1% del total de pacientes agitados. Por otra parte la ketamina únicamente se administra en el 1,07% de los casos.

El tratamiento que se propone desde la Unidad de Toxicología Clínica del HCULB está basado en la utilización de benzodiacepinas escalando, si fuese necesario, hasta el nivel de propofol.

## CONCLUSIONES

1. Los casos de agitación psicomotriz ante intoxicaciones agudas que se asisten en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza tienen una tendencia creciente en los últimos 10 años. Durante este tiempo la agitación psicomotriz se ha dado en el 10% del total de intoxicaciones.
2. El perfil del paciente agitado por esta causa es de un hombre adulto joven que se intoxica con fines recreacionales. Los agentes principalmente implicados son el alcohol junto a las benzodiacepinas, la cocaína, el cannabis y las anfetaminas.
3. La agitación psicomotriz se acompaña fundamentalmente de hipertensión arterial, taquicardia y acidosis metabólica junto a otros síntomas neurológicos: embriaguez, midriasis, ansiedad y delirios.
4. El tratamiento fundamental es la sedación, la cual se lleva a cabo fundamentalmente solo mediante benzodiacepinas o en combinación con antipsicóticos (haloperidol u olanzapina). Desde la Unidad de Toxicología Clínica se propone que el protocolo de actuación sea la utilización de benzodiacepinas escalando hasta el propofol.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moreno Martínez JM. Urgencias en neurología. Madrid: Iquinosa-Faes; 1998.
2. Zamorano Bayarri E. Algoritmos prácticos de decisión en salud mental en atención primaria. Madrid: Internacional Marketing & Communications; 2004.
3. Oliete-Blanco MP, Sorribas-Rubio P, Claraco-Vega LM. Agitación Psicomotriz.[Internet]. 2009 [citado 10 May 2017]. Disponible en: [http://www.semesaragon.org/media/cd\\_sesiones\\_clinicas/2009\\_III\\_JSCIH/Publicacion/1\\_Agitacion\\_Psicomotriz/60\\_Agitacion\\_psicomotriz/Sesion\\_clinica\\_060.pdf](http://www.semesaragon.org/media/cd_sesiones_clinicas/2009_III_JSCIH/Publicacion/1_Agitacion_Psicomotriz/60_Agitacion_psicomotriz/Sesion_clinica_060.pdf)
4. Gainza I, Nogué S, Martínez Velasco C, Hoffman RS, Burillo-Putze G, et al. Intoxicación por drogas. Anales Sin San Navarr [Internet]. 2003 [citado 10 May 2017]; 26(Suppl 1):99-128. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272003000200006](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272003000200006)
5. Lindenmaver JP. The pathophysiology of agitation. J Clin Psychiatry [Internet]. 2000 [citado 10 May 2017]; 61(Suppl 14):5-10. Disponible en: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2000/v61s14/v61s1402.aspx>
6. Mann J, Richard P, Brown MD, James P, Halper MD, John A et al. Reduced sensitivity of lymphocyte beta-adrenergic receptors in patients with endogenous depression and psychomotor agitation. N Engl J Med [Internet]. 1985 [citado 10 May 2017]; 313: 715-720. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/ref/10.1056/NEJM198509193131202>
7. Vanderschuren LJ, Beemster P, Schoffelmeer AN. On the role of noradrenaline in psychostimulant-induced psychomotor activity and sensitization. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 2003 [citado el 10 May 2017]; 169(2):176-185. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-003-1509-8>
8. Flomenbaum, Goldfrank, Hoffman, Howland, Lewin, Nelson. Toxicologic emergencies. Vol 1. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2006.
9. UpToDate [Internet]. Nelson L, Oduyebe O. Cocaine: acute intoxication. 2013 [última actualización 18 May 2017; citado 20 May 2017] [aprox. 29 pantallas]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/cocaine-acute-intoxication?source=search\\_result&search=coca%C3%ADna&selectedTitle=3~150](https://www.uptodate.com/contents/cocaine-acute-intoxication?source=search_result&search=coca%C3%ADna&selectedTitle=3~150)
10. Robledo P. Las anfetaminas. Trastor Adict [Internet]. 2008 [citado el 15 May 2017]; 10(3):166-174. Disponible en:

<http://www.elsevier.es/es-revista-trastornos-adictivos-182-articulo-las-anfetaminas-13128591>

11. Kaarre O, Kallioniemi E, Könönen M, Tolmunen T, Kekkonen P, Kivimäki P, et al. Heavy alcohol use in adolescence is associated with altered cortical activity: a combined TMS-EEG study. *Addict Biol* [Internet]. 2016 [citado el 15 May 2017]. Disponible en:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/adb.12486/>
12. Malcolm RJ. GABA systems, benzodiazepines and substance dependence. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2003 [citado 15 May 2017]; 64(Suppl 3):36-40. Disponible en:  
<http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2003/v64s03/v64s0306.aspx>
13. Kodikara S, Cunningham K, Pollanen MS. "Excited delirium syndrome": Is it a cause of death?. *Leg Med (Tokyo)* [Internet]. 2012 [citado 8 May 2017]; 14(5):252-254. Disponible en:  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1344-6223\(12\)00072-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1344-6223(12)00072-7)
14. Huai J, Xiaohua Y. A meta-analysis of critically ill patients reveals several potential risk factors for delirium. *Gen Hosp Psychiatry* [Internet]. 2014 [citado 8 May 2017]; 36(5):488-496. Disponible en:  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-8343\(14\)00108-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163-8343(14)00108-X)
15. Strote J, Walsh M, Auerbach D, Burns T, Maher P. Medical conditions and restraint in patients experiencing excited delirium. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2014 [citado 8 May 2017]; 32(9):1093-1096. Disponible en:  
[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-6757\(14\)00346-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735-6757(14)00346-5)
16. Abouchedid R, Hudson S, Thurtle N, Yamamoto T, Ho JH, Bailey G, et al. Analytical confirmation of synthetic cannabinoids in a cohort of 179 presentations with acute recreational drug toxicity to an Emergency Department in London, UK in the first half of 2015. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2017]; 55(5):338-345. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2017.1287373>
17. Bäckberg M, Beck O, Hultén P, Rosengren-Holmberg J, Helander A. Intoxications of the new psychoactive substance 5-(2-aminopropyl)indole (5-IT): A case series from the Swedish STRIDA project. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2014 [citado 15 May]; 52(6):618-624. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2014.920088>
18. Roberts L, Ford L, Patel N, Vale JA, Bradberry SM. 11 analytically confirmed cases of mexedrone use among polydrug users. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2017 [citado 15 May 2017]; 55(3):181-186. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2016.1271424>

19. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2011 [citado 16 May 2017]; 49(8):705-719. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2011.615318>
20. Ferrer-Dufol A, Serrano-Ferrer A, Meano-Guillen S, Ruiz-Ruiz F. Psychomotor agitation in acute poisoning. Could we call it a toxidrome?. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52(4):330-331.
21. Hill SL, Najafi J, Dunn M, Acheampong P, Kamour A, Grundlingh J, et al. Clinical toxicity following analytically confirmed use of the synthetic cannabinoid receptor agonist MDMB-CHMICA. A report from the Identification Of Novel psuchoActive substances (IONA) study. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2016 [citado 16 May 2017]; 54(8):638-643. Disponible en :  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2016.1190980>
22. Rose SR, Poklins JL, Poklins A. A case of 25I-NBOMe (25-I) intoxication: a new potent 5-HT2A agonist designer drug. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2013 [citado 16 May 2017]; 51(3):174-177. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2013.772191>
23. Hofer KE, Degrandi C, Müller DM, Zürrer-Härdi U, Wahl S, Rauber-Lüthy C, et al. Acute toxicity associated with the recreational use of the novel dissociative psychoactive substance methoxphenidine. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2014 [citado 16 May 2017]; 52(10):1288-1291. Disponible en:  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2014.974264>
24. Richards JR, Albertson TE, Derlet RW, Lange RA, Olson KR, Horowitz BZ. Treatment of toxicity from amphetamines, related derivatives, and analogues: a systematic clinical review. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2015 [citado 23 May 2017]; 150:1-13. Disponible en:  
[http://www.drugandalcoholdependence.com/article/S0376-8716\(15\)00075-7/fulltext](http://www.drugandalcoholdependence.com/article/S0376-8716(15)00075-7/fulltext)
25. Cole JB, Moore JC, Nystrom PC, Orozco BS, Stellpflug SJ, Kornas RL, et al. A prospective study of ketamine versus haloperidol for severe prehospital agitation. *Clin Toxicol (Phila)* [Internet]. 2016 [citado 23 May 2017]; 54(7):556-562. Disponible en :  
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2016.1177652>