

## REPORTES DE CASOS

### Intoxicación accidental por marihuana en pediatría. Serie de 3 casos

#### Accidental poisoning by marijuana in pediatrics. Series of 3 cases

Dozoretz, Daniel<sup>1</sup>; Pauca, Amelia<sup>2</sup>; Cañete, Mariana<sup>2</sup>; Celis, Adriana<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Toxicología, Hospital "Sor María Ludovica". Calle 66 y 14, La Plata, Provincia de Buenos Aires. Teléfono 451-5555.

<sup>2</sup>Servicio de Emergencias, Hospital "Sor María Ludovica".

\*dozoretz@gmail.com

Recibido: 24 de abril de 2022

Aceptado: 18 de agosto de 2022

Editor: Ricardo Antonio Fernández

**Resumen.** La marihuana o cannabis es la sustancia psicoactiva ilícita de mayor consumo. Una consecuencia no deseada de la regulación de su cultivo y la difusión popular de su uso medicinal y recreativo, es su asociación con el aumento de la disponibilidad de cultivos en la población general y de productos, como alimentos y fármacos elaborados con infusiones de esta planta, con concentraciones desconocidas de delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta 9$ THC), su principal componente psicoactivo. Se presenta una serie de 3 pacientes expuestos a esta sustancia de forma no intencional, por vía digestiva, asistidos de forma presencial por los servicios de Toxicología y Emergencias del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría "Sor María Ludovica" de La Plata. A diferencia de la absorción por vía inhalatoria, por vía digestiva se producen concentraciones mucho más variables y ciclos temporales mayores de  $\Delta 9$ THC y sus metabolitos, que ejercen sus efectos sobre los receptores CB1, dispuestos en el sistema nervioso central, incluido tronco encefálico, región con mayor presencia de éstos en niños, lo que justifica las manifestaciones neurológicas frecuentes y de mayor gravedad en este grupo etario, en relación a los adultos. La sospecha clínica, la anamnesis y la detección temprana de cannabinoides en orina son los pilares fundamentales para establecer el diagnóstico temprano. El tratamiento consiste en medidas de sostén y sintomáticas, que se implementan según la gravedad del cuadro. Debe considerarse la posibilidad de exposición a esta sustancia frente a cuadros de letargo o somnolencia de aparición brusca, con ataxia, modificaciones del humor, alteraciones sensorio-perceptivas, convulsiones o coma, con o sin insuficiencia respiratoria, con taquicardia o bradicardia. Es de fundamental importancia la educación y concientización de los adultos a cargo de niños sobre estos riesgos.

**Palabras claves:** Cannabis; Niños; Ingesta; Pastelería; Intoxicación.

**Abstract.** Marijuana or cannabis is the illicit psychoactive substance most widely used. An unwanted consequence of the regulation of its cultivation and the popular diffusion of its medicinal and recreational use, is the association with an increase in the availability of crops in the general population, products, foods and medicines made with cannabis infusions, with unknown concentrations of delta-9-tetrahydrocannabinol ( $\Delta 9$ THC), the most important psychoactive component. We present a series with 3 patients with unintentional exposure to this substance through the digestive tract, assisted by the Toxicology and Emergency services of the Interzonal Hospital for Acute Specialized in Pediatrics "Sor María Ludovica". Unlike absorption through the inhalation route, more variable concentrations and greater temporal cycles of  $\Delta 9$ THC and its metabolites are produced through the digestive route, which exert their effects on CB1 receptors, arranged in the central nervous system, including brainstem, the region with greatest presence of this receptors in children, that justifies the frequent and more serious neurological manifestations in children, compared to adults. Clinical suspicion, anamnesis and early detection of cannabinoids in urine are the fundamental pillars to establish an early diagnosis. Treatment consists in supportive and symptomatic measures, that are implemented according to the severity of the condition. The possibility of exposure to this substance must be estimated in the face of sudden onset of lethargy or drowsiness, with ataxia, mood modifications, sensory-perceptual disturbances, seizures or coma, with or without respiratory failure, with tachycardia or bradycardia. The education and awareness of caretakers adults, about these risks is of fundamental importance.

**Keywords:** Cannabis; Children; Ingestion; Pastry; Intoxication.

### Introducción

Una consecuencia no deseada de la difusión del uso de marihuana o cannabis es el impacto en la población pediátrica, que incluye la exposición prenatal, las exposiciones no intencionales en

la infancia por vía oral, la exposición al humo de segunda mano y el consumo voluntario por parte de niños mayores y adolescentes (Álvarez *et al.* 2008).

La regulación de los cultivos de cannabis y la difusión popular de su uso medicinal y recreativo se ha asociado a un aumento de la disponibilidad de cultivos en la población general, de medicamentos y de productos de pastelería, caramelos y otros alimentos elaborados con infusiones de esta planta, conteniendo una concentración desconocida de delta-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta 9$ THC), su principal componente psicoactivo.

La baja percepción del riesgo respecto a los efectos del cannabis en adultos conlleva grandes riesgos para niños pequeños, que poseen un peso corporal mucho más bajo y una distribución de receptores distinta a los mayores, lo que significa que una ingesta relativamente pequeña para un adulto puede tener consecuencias graves en un niño (Chartier *et al.* 2020).

Los productos comestibles elaborados con infusiones de cannabis, a menudo se ven, huelen y saben como los productos alimenticios similares sin este agregado y habitualmente se encuentran en vehículos atractivos y apetecibles, buscados de forma innata por los niños pequeños, como por ejemplo galletas o tortas, que pueden tener cantidades de cannabis desconocidas (descritas desde 5 mg a más de 100 mg), por lo que la dosis potencial ingerida puede ser elevada, provocar síntomas y hospitalizaciones, representando un desafío en exposiciones pediátricas no intencionales (Wang 2017).

### Serie de casos:

**1.** Paciente de sexo femenino de 27 meses, sin antecedentes relevantes, traída por su madre por cuadro compatible con síndrome sedativo hipnótico, posterior a la ingesta de una torta elaborada con cannabis, dato conocido luego del inicio del cuadro, con una latencia aproximada de 1 hora. Al momento del ingreso, se encontraba vigil, reactiva, atáxica, bradipsíquica, miótica, sin alteraciones cardiovasculares, electrocardiográficas ni bioquímicas, se realiza determinación de cannabinoides en orina siendo la misma positiva, por método de inmunoensayo, por Interacción cinética de micropartículas en solución (KIMS) un punto de corte de 10 ng/ml. La paciente evoluciona con franca mejoría durante las primeras 7 horas, con persistencia de bradipsíquica durante 18 horas.

**2.** Paciente de sexo masculino de 15 meses, sin antecedentes relevantes, traído por su padre por cuadro de ataxia, secundario a traumatismo craneo encefálico occipital por caída de propia altura, con una latencia de 3 horas. Al ingreso refiere la existencia en el hogar de diversos fármacos, negando la disponibilidad de sustancias psicoac-

tivas y el acceso del niño a dichos fármacos. Al ingreso, impresiona desorientado, con inquietud y alucinaciones, asociado a dismetría y ataxia, con pupilas intermedias, reactivas y simétricas. Sin alteraciones en la Tomografía Axial Computarizada de encéfalo y en parámetros bioquímicos. Presentó evolución favorable durante las primeras 12 horas. Dado el cuadro clínico y ante la sospecha de exposición a sustancias de abuso, se solicitó detección de cannabinoides en orina, por método KIMS, siendo estos positivos. Ante este resultado, los padres manifiestan realizar cultivo de cannabis en el hogar y su consumo recreacional, refiriendo haber manipulado la planta instantes previos a la aparición del cuadro.

**3.** Paciente de sexo masculino de 4 años, sin antecedentes relevantes, traído por sus padres por cuadro de ataxia, inquietud, risa inmotivada y alucinaciones visuales, teniendo como único antecedente, la ingesta de una galleta obsequiada a la familia, elaborada con cannabis, dato conocido luego del inicio del cuadro. Ingresó con una latencia de 4 horas, con evolución favorable, con taquicardia sinusal persistente, asintomático a las 14 horas de su ingreso, con detección de cannabinoides en orina, por método KIMS, con dosaje de 216 ng/ml.

### Discusión

La marihuana es una sustancia psicoactiva, que tiene propiedades psicodislépticas. En nuestro país, según el Estudio Nacional en población de 12 a 65 años del 2017, es la sustancia ilícita de mayor consumo. Dicho estudio da cuenta que durante el último año, el consumo fue del 10,7% en varones y el 5,2% en mujeres y, respecto al consumo a lo largo de su vida, fue del 21,4% en varones y 13,9% en mujeres, prevalencia muy superior respecto al 2010 (Sedronar 2017). Si bien la intoxicación en adultos y niños no es un motivo de consulta frecuente, se describe un aumento en el número de niños atendidos por esta causa, en regiones con aumento de consumo (Croche Santander *et al.* 2011).

A diferencia de la absorción por vía inhalatoria, por vía digestiva es un proceso considerablemente más largo y solo del 5% al 20% del  $\Delta 9$ THC disponible llega a la circulación sistémica con pico plasmático entre las 2 a 4 horas, con máximos descritos de hasta 6 horas. La ingesta de cannabis produce concentraciones mucho más variables y ciclos temporales mayores de  $\Delta 9$ THC y sus metabolitos hepáticos, producto de la actividad de citocromos, principalmente 11-hidroxi-tetra-

hidrocannabinol (11-OH-THC), un metabolito con propiedades psicoactivas que luego se metaboliza a 11-nor-9-carboxidelta9-THC (THC-COOH), un metabolito inactivo (Claudet *et al.* 2017; Jeff y Lapoint 2019; Chartier *et al.* 2020).

Tanto el  $\Delta^9$ THC como el 11-OH-THC producen sus efectos a través de receptores celulares específicos, CB1 y CB2, los primeros se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y la activación de éstos, inhibe la adenilciclase y estimula la conductancia del canal de potasio, pudiendo generar la inhibición de la liberación de diversos neurotransmisores, como acetilcolina, l-glutamato, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, norepinefrina, dopamina y 5-hidroxitriptamina (Jeff y Lapoint 2019).

Se describe que, en los adultos, los receptores CB1 se disponen de forma escasa en el tronco encefálico, contrario a lo que ocurre en los niños, lo que conduce a mayor probabilidad de toxicidad neurovegetativa y central en estos últimos y que explicaría los síntomas neurológicos más frecuentes y potencialmente graves (Jeff y Lapoint 2019; Chartier *et al.* 2020).

La ingesta de cannabis provoca una aparición impredecible de efectos psicoactivos en 1 a 3 horas (Jeff y Lapoint 2019). Los síntomas de la intoxicación por cannabis incluyen náuseas, vómitos, xerostomía, sed, palidez e hiperemia conjuntival. La mayoría de los pacientes descritos presentan efectos en el sistema nervioso central como letargo o somnolencia de aparición brusca, con ataxia, hipotonía, midriasis o miosis y disminución de reflejo fotomotor. Estos síntomas, han sido reportados en una revisión sistemática de autoría de Richards y colaboradores (Richards *et al.* 2017). En muchos pacientes se ha descrito la presencia de modificaciones del humor y alteraciones sensorio-perceptivas. Los efectos por esta vía son más lentos, duraderos y variables, con reportes de duración de entre 6 y 24 horas (Croche Santander y Lapoint 2019), aunque se han publicado efectos neurológicos más prolongados (Croche Santander *et al.* 2011; Claudet *et al.* 2017). Se ha reportado casos de niños pequeños con cuadros graves con insuficiencia respiratoria, convulsiones y coma (Croche Santander *et al.* 2011; Wang 2017). En lactantes expuestos a esta sustancia se han notificado episodios de apnea, cianosis, bradicardia, hipotonía y opistótonos (Jeff y Lapoint 2019).

Se plantea la edad como un factor de riesgo para depresión respiratoria y coma, siendo más probable en los niños más pequeños (Chartier *et al.* 2020). Respecto a las convulsiones, se ha relacionado a

una probable potencia elevada de la preparación. El efecto proconvulsivante del cannabis no es de aceptación unánime, algunos autores abogan por el efecto contrario debido a la fisiopatología de los cannabinoides y la capacidad de modular la liberación de neurotransmisores y por tanto la excitabilidad neuronal. También se han asociado las convulsiones con posibles adulterantes, como sustancias anticolinérgicas, cocaína o metanfetamina (Claudet *et al.* 2017).

Frecuentemente se asocia a taquicardia, aunque a dosis elevadas puede aparecer bradicardia (Croche Santander *et al.* 2011). Se plantea la presencia de síntomas cardiovasculares por medio de la estimulación de los receptores CB1 ubicados en miocardio, endotelio vascular y terminales nerviosas simpáticas, esto se asocia con la presencia de un desequilibrio del sistema parasimpático y de la respuesta ortostática, con activación del sistema simpático y manifestaciones transitorias, dominadas por la taquicardia sinusal que no suelen requerir terapias específicas. Debe considerarse la presencia de adulterantes ante manifestaciones cardiovasculares graves como infarto agudo de miocardio, síndrome coronario o arritmias. La hiponatremia puede explicarse por el efecto directo de los cannabinoides en el eje hipotalámico-hipofisario con liberación de vasopresina (Claudet *et al.* 2017).

El antecedente de la ingesta o disponibilidad puede no ser claro, por lo que es fundamental una anamnesis detallada y dirigida. En ocasiones, el relato de los cuidadores resulta poco creíble, pero, una vez identificado el tóxico, suele modificarse y consecuentemente puede hallarse que, en algún momento, los pacientes pudieron estar en contacto con esta sustancia (Croche Santander *et al.* 2011).

Se debe realizar diagnóstico diferencial con infecciones del sistema nervioso central, traumatismos craneoencefálicos y alteraciones metabólicas como hipoglucemia, hipernatremia o hiponatremia y cetoacidosis diabética, sepsis, malformaciones congénitas cerebrales y cardíacas u otras intoxicaciones (Álvarez *et al.* 2008; Croche Santander *et al.* 2011). La sospecha clínica y la detección temprana de cannabinoides en orina son pilares fundamentales para establecer el diagnóstico temprano y evitar la realización de estudios complementarios invasivos innecesarios (Croche Santander *et al.* 2011).

Los cannabinoides se pueden detectar en plasma u orina. La recolección de muestras de orina es apropiada para la detección rápida (Chartier *et al.* 2020). La técnica de inmunoensayo, multiplicado

por enzimas o por interacción de micropartículas y el radioinmunoensayo están disponibles de forma rutinaria en muchos centros hospitalarios y laboratorios. La cromatografía de gases y espectrometría de masas (GC/MS) es más específica, menos disponible y se utiliza como método de referencia (McGuigan 2011). Corresponde destacar que, dependiendo de la especificidad del método de inmunoensayo utilizado, se menciona que la ingesta de Ibuprofeno podría alterar el resultado, dando lugar a falsos positivos, así como de Efavirenz, Naproxeno, Inhibidores de la bomba de protones o Prometazina (Martínez Sánchez *et al.* 2011).

Se sugiere no realizar la prueba en orina demasiado pronto después de la ingesta, ya que es probable que el nivel de THC-COOH, el principal metabolito urinario esté por debajo del límite de detección (Chartier *et al.* 2020). Basados en estudios de cannabis inhalado, las concentraciones de  $\Delta^9$ THC en orina alcanzaron su punto máximo a las 2 horas después de fumar y en algunos pacientes fueron indetectables dentro de las primeras 6 horas después de fumar, las concentraciones de 11-OH-THC en orina alcanzaron su punto máximo a las 3 horas y el THC-COOH alcanzó su máximo a las 4 horas, con una vida media de excreción urinaria promedio, en exposición aguda, de 2 a 3 días (McGuigan 2011).

La probabilidad de detección puede verse modificada frente a la vía de exposición, sensibilidad del método, volumen, concentración y pH de la orina recolectada. Usando GC/MS, se pueden detectar metabolitos en la orina hasta 7 días después de un solo cigarrillo de marihuana. Una prueba de orina positiva solo indica la presencia de cannabinoides, no discrimina metabolitos, concentraciones ni fuente de exposición. Los resultados de las pruebas cualitativas en orina no indican ni miden la intoxicación o el grado de exposición (McGuigan 2011).

No existen antídotos específicos para la intoxicación por cannabis (Jeff y Lapoint 2019). El tratamiento consiste en medidas de sostén y sintomáticas, que varían según la gravedad del cuadro. La evolución es variable, la mayor parte de los pacientes evoluciona favorablemente con desaparición de los síntomas dentro de las primeras horas, aunque hay reportes de casos graves que han requerido cuidados intensivos (Croche Santander *et al.* 2011). Se sugiere para el manejo de cuadros de agitación psicomotriz o alucinaciones, medidas de contención verbales y físicas, pudiendo requerir en los casos severos, al igual que para las convulsiones, el uso

de benzodiazepinas, como midazolam o lorazepam a 0,1 mg/kg/dosis por vía intramuscular o endovenosa o diazepam 0,1 mg/kg/dosis por vía endovenosa (Jeff y Lapoint 2019).

### Conclusión

Frente a cuadros de letargo o somnolencia de aparición brusca, con ataxia, modificación del humor, alteraciones sensorio-perceptivas, convulsiones o coma, con o sin insuficiencia respiratoria y taquicardia o bradicardia, debe considerarse la posibilidad de exposición a cannabis, productos alimenticios o fármacos elaborados con esta planta, principalmente en el hogar, independientemente de las características del ambiente familiar. Se refuerza la importancia de la sospecha diagnóstica y la anamnesis dirigida. Se remarca que la vigilancia y cuidado de los niños se erige sobre sus cuidadores, por lo que la educación y concientización de éstos es la principal forma de prevención. Por último, se plantea la necesidad de realizar más investigaciones para evaluar el impacto del cannabis en la salud de la población pediátrica.

### Referencias

- Álvarez N, Ros P, Pérez MJ. 2008. Caso de intoxicación por cannabis de un niño de 16 meses. *Anales de Pediatría Cartas al Editor*. 70(4):396-397.
- Chartier C, Penouil F, Blanc-Brisset I, Pion C, Descatha A, Deguigne M. 2020. Pediatric cannabis poisonings in France: more and more frequent and severe. *Clinical Toxicology*. 59(4):326-333.
- Claudet I, Mouvier S, Labadie M, Manin C, Pascale A, Lenoir M, Eyer D, Dufour D. 2017. Unintentional Cannabis Intoxication in Toddlers. *Pediatrics*. 140(3):e20170017. doi: 10.1542/peds.2017-0017.
- Croche Santander B, Alonso Salas MT, Loscertales Abril M. 2011. Intoxicación accidental por cannabis: presentación de cuatro casos pediátricos en un hospital terciario del sur de España. *Arch Argent Pediatr*. 109(1):4-7.
- Jeff M, Lapoint JM. 2019. Cannabinoids. En: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11° Ed. Ebook. Editorial Mcgraw-Hill Medical. pp.1111-1123.
- Martínez Sánchez L, Velasco Rodríguez J, Panzino Occhiuzzo F, Simó Nebot M, García Algar O, Luaces Cubells C. 2011. Detección de fenciclidina en el cribado toxicológico en orina: un falso positivo peligroso. *An Pediatr (Barc)*. 74(6): 418-433.



McGuigan MA. 2011. Cannabinoids. En Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9° Ed. Ebook. Editorial Mcgraw-Hill Medical. pp.1177-1184.

Richards JR, Smith NE, Moulin AK. 2017. Unintentional Cannabis Ingestion in Children: A Systematic Review. *J Pediatr.* 190:142-152.

[Sedronar] Secretaría de Políticas Integrales so-

bre Drogas, Dirección Nacional del Observatorio Argentino de Drogas, Presidencia de la Nación. 2017. Estudio Nacional en población de 12 a 65 años, sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas, Informe de Resultados 1.

Wang GS. 2017. Pediatric Concerns Due to Expanded Cannabis Use: Unintended Consequences of Legalization. *J Med. Toxicol.* 13(1):99-105.