



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Úlcera péptica perforada: ¿es la forma de la metanfetamina conocida como "cristal" un nuevo factor de riesgo?

A.E. Martínez-Aguirre^{a,*}, C. Romero-Mejía^b y E. Chacón-Cruz^c

^a Servicio de Cirugía, Hospital General de Ensenada, Ensenada, BC, México

^b Servicio de Cirugía General, Hospital General de Tijuana, Tijuana, BC, México

^c Servicio de Pediatría, Hospital General de Tijuana, Tijuana, BC, México

Recibido el 13 de diciembre de 2011; aceptado el 30 de mayo de 2012

Disponible en Internet el 24 de agosto de 2012

PALABRAS CLAVE

Úlcera péptica;
Perforación;
Metanfetamina;
Cristal;
México

Resumen

Introducción: Se ha reportado la emergencia de nuevas drogas sintéticas relacionadas con la perforación de la úlcera péptica. Recientemente, se ha observado un incremento en el consumo de metanfetamina inhalada, y hemos descrito una asociación que relaciona el uso frecuente con sintomatología de enfermedad péptica y el evento de perforación.

Objetivo: Determinar si el uso de metanfetaminas es un factor relacionado con la enfermedad ácido péptica y la perforación, así como conocer las variables demográficas de este grupo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, comparativo, descriptivo y observacional. Se realizó análisis de expedientes de pacientes admitidos al Servicio de Cirugía, con diagnóstico de úlcera perforada, del periodo comprendido entre enero del 2002 a marzo del 2005. Se realizó análisis para determinar el cálculo descriptivo, así como la prueba Z, razón de momios, intervalo de confianza (IC), valor de *p* y prueba *t* de *student*.

Resultados: Ingresaron 42 pacientes divididos en 2 grupos: usuarios (*n* = 25) y no usuarios (*n* = 17) de metanfetamina. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa con relación a la edad, siendo menor en el grupo de usuarios de metanfetamina (38,7 años vs 58,88 años, *p* = 0,0001). Además en el grupo de usuarios hubo una tendencia a desarrollar perforación de la úlcera péptica en edades más tempranas, comparados con el grupo de no usuarios (*p* = 0,0001). En cuanto a la presentación clínica, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Conclusiones: El uso de metanfetaminas se relaciona con el evento de perforación en grupos etarios más jóvenes, comparados con pacientes no usuarios.

© 2011 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Asociación Mexicana de Gastroenterología.

* Autor para correspondencia: Lago Chápala 4609, Fracción el Lago, C.P. 22210, Tijuana, BC, México.
Teléfono: 664 368 6352, nextel 152*15*53785.

Correo electrónico: drspawn@hotmail.com (A.E. Martínez-Aguirre).

KEYWORDS

Peptic ulcer;
Perforation;
Methamphetamine;
Crystal;
Mexico

Perforated peptic ulcer: Is the form of methamphetamine known as "crystal meth" a new risk factor?**Abstract**

Background: The emergence of new synthetic drugs related to peptic ulcer perforation has been reported. Recently an increase in the use of inhaled methamphetamine has been observed and we have described an association of frequent use with peptic disease symptomatology and perforation.

Aims: To determine whether methamphetamine use is a factor related to peptic acid disease and perforation and to establish its demographic variables.

Material and methods: A retrospective, comparative, descriptive, and observational study was carried out through the evaluation of medical records of patients admitted to the Surgery Service with perforated ulcer, within the time frame of January 2002 to March 2005. A descriptive analysis was carried out, along with the Z test, odds ratio, confidence interval, *p* value and the Student's *t* test.

Results: Forty-two patients were divided into 2 groups: methamphetamine users (*n*=25) and nonusers (*n*=17). There was a statistically significant difference in relation to age, which was lower in the methamphetamine user group (38,7 years vs 58,88 years, *p*=0.0001). In addition, there was a trend in the user group to develop peptic ulcer perforation at earlier ages compared with the nonuser group (*p*=0.0001). There were no statistically significant differences between the two groups in regard to clinical presentation.

Conclusions: Methamphetamine use is related to ulcer perforation in age groups of younger patients when compared with nonuser patients.

© 2011 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Introducción

La perforación de la úlcera péptica no es una patología exclusiva de los tiempos modernos¹. A finales del *siglo XVII*, la úlcera péptica duodenal fue reconocida como patología², y los primeros reportes de perforación documentados fueron descritos en 1.746². En la actualidad, existen reportes en la literatura médica mundial que demuestran una disminución de la incidencia de la enfermedad ulcerosa péptica en países de primer mundo, no así en la incidencia de perforación³. Se reconoce que el desequilibrio entre los factores protectores tales como la motilidad gástrica, la secreción de moco, la secreción neuronal de factores inductores de la protección⁴ y los factores agresores, como la hipersecreción, el tabaquismo intenso, el alcoholismo y la exposición prolongada del ácido a la mucosa, están directamente relacionados con el desarrollo de úlcera péptica. Sin embargo, aún no se determinan los mecanismos por los cuales ya sean sistémicos o locales, una úlcera se perfora.

En esta época, en donde el uso y abuso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas H₂^{3,5,6} deberían de disminuir la incidencia de úlceras perforadas, se especula que los efectos del tabaco, alcohol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y prednisona, pueden ser determinantes para la perforación de una úlcera. Además de estos factores y a consecuencia de los cambios sociales, económicos y demográficos, existe el surgimiento de nuevos factores que condicionan la perforación. Tal es el caso del uso y el abuso de sustancias ilícitas, predominantemente la utilización crónica de cocaína y heroína, principalmente por vía inhalada^{3,7,8}. En la actualidad, además del uso de cocaína en forma de "crack", existen nuevas drogas sintéticas,

tales como la metanfetamina conocida como "cristal". La estructura química de la metanfetamina es similar a la anfetamina, pero con efectos más pronunciados a nivel de sistema nervioso central^{8,9}, produciendo un incremento en la actividad, disminuyendo el apetito y produciendo una sensación de euforia, con un efecto de duración aproximada de 6 a 8 horas^{8,9}. Sus efectos a nivel de los diferentes órganos y sistemas se deben a la estimulación en la liberación de dopamina, serotonina y norepinefrina^{8,10}.

Según la encuesta *Youth Risk Behavior Surveillance Study* del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés), reporta que en el 2.001, el uso de metanfetamina correspondía al 25,00% del total de drogas ilícitas utilizadas, y que el 9,80% de los estudiantes de preparatoria utilizaron este fármaco por lo menos una ocasión^{9,10}. Existen varias formas de utilizar este fármaco, entre las que están fumadas, inhaladas o por vía intravenosa. El "cristal" produce efectos a nivel central y vascular similares a la cocaína, pero con mecanismos de acción diferentes¹⁰. El "cristal" puede ser producido empíricamente a base de sustancias conseguidas fácilmente, es extremadamente barato y puede ser producido en grandes cantidades, incluso en vehículos en movimiento^{8,9,11}.

En la ciudad de Tijuana, así como en su contraparte fronteriza como es la ciudad de San Diego, California, como en toda la franja fronteriza México-Estados Unidos¹¹, se ha incrementado la frecuencia de consumo de metanfetamina, principalmente en población joven de escasos recursos, así como indigentes, afectando a gente de todas las clases sociales. En los últimos años, en el Hospital General de Tijuana hemos visto un incremento evidente en el consumo de este fármaco, principalmente en pacientes que presentan

Tabla 1 Características demográficas de la muestra (sexo, edad promedio y total de pacientes)

	Grupo A (Consumidores de cristal) n = 25	Grupo B (No consumidores de cristal) n = 17	p
Género			
Masculino (n, %)	23 (92,00%)	15 (88,00%)	0,34
Femenino (n, %)	2 (8,00%)	2 (12,00%)	
Edad (promedio, DE)	38,7 ± 9 años	58,8 ± 16,1 años	0,0001

DE: desviación estándar.

úlceras pépticas perforadas, los cuales son admitidos para tratamiento y manejo en el Servicio de Cirugía del Hospital. El objetivo principal de este estudio es determinar si el uso de metanfetamina inhalada "cristal" es un factor directamente relacionado con la enfermedad ácido péptica y sus complicaciones, específicamente la perforación, así como conocer las variables demográficas que presentan los sujetos con perforación de úlcera péptica asociada al uso de "cristal".

Material y métodos

Se realizó un estudio con diseño retrospectivo, comparativo, descriptivo y observacional, en el cual analizaron de forma consecutiva a los pacientes admitidos al Servicio de Cirugía General, del Hospital General de Tijuana, con diagnóstico de úlcera péptica perforada, del periodo comprendido entre el primero de enero del 2.002 al 31 de marzo del 2.005.

Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al Servicio de Cirugía General y Endoscopia del Hospital General de Tijuana, con diagnóstico de úlcera péptica perforada, que firmaron el consentimiento escrito de atención. Se excluyó a todos aquellos pacientes que no contaban con expediente clínico completo, y que no permitían recabar los datos requeridos en el formato de vaciado. En cada caso se evaluaron las características demográficas, presencia de aire libre como evidencia radiológica de perforación, manifestaciones abdominales de abdomen agudo, toxicomanías asociadas, uso de "cristal", presentación utilizada, tabaquismo, alcoholismo, utilización de AINEs, tipo de AINE utilizado. También se determinó localización de la úlcera, técnica quirúrgica realizada, características de líquido intraabdominal, complicaciones, defunciones y hallazgos histopatológicos.

Los sujetos evaluados se dividieron en 2 grupos, grupo A: pacientes consumidores de metanfetamina y grupo B: pacientes no consumidores.

Con respecto al análisis estadístico, se realizó una recopilación de los datos para determinar el cálculo descriptivo, la medición de media, mediana y moda, desviación estándar (DE), rango, varianza, error estándar, y valor mínimo y máximo. Para la comparación de diferencias entre 2 proporciones, se utilizó la prueba Z y la prueba T. Asimismo, se realizó el cálculo de razón de momios, riesgo relativo (RR), intervalo de confianza (IC) y valor de *p*, en donde sea aplicable. Para la comparación de diferencias entre variables cuantitativas, se utilizó según el caso, la prueba de *t* de *student*. Se utilizó para la realización del cálculo descriptivo el programa STATS (Statistics®, Decisión Analyst, Inc. Arlington, Texas; Estados Unidos) Versión 2.0; 1.997-2.010¹².

Se estableció un valor de *p* < 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron en total a 42 pacientes (38 hombres), los cuales 25 (edad promedio 38,7 ± 9,6 años) pertenecieron al grupo A y 17 (edad promedio 58,8 ± 16,1 años) en el grupo B (tabla 1). En el grupo A, 23 pacientes (92,00%) correspondieron al sexo masculino y 2 pacientes (8,00%) al sexo femenino. En el grupo B, 15 pacientes (88,23%) correspondieron al sexo masculino y 2 pacientes (11,76%) al sexo femenino. No hubo diferencias en ambos grupos respecto al género (*p* = 0,34). En cuanto a la edad, la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (*p* < 0,0001).

En cuanto al tiempo de consumo para el grupo A, se encontró que el tiempo promedio fue de 4,5 ± 5,7 años. Cinco pacientes (20,00%) del grupo A llevaban utilizando la droga de 1 a 3 años, 5 pacientes (20,00%) de 4 a 6 años, 5 pacientes (20,00%) más de 7 años y menos de un año un paciente (4,00%). Siete casos no pudieron especificar el tiempo de consumo de la metanfetamina. Al comparar el antecedente de utilización de "cristal", se encontró una diferencia estadísticamente significativa (*p* < 0,000001).

Respecto al antecedente de tabaquismo y uso de cigarrillos, 23 pacientes del grupo A fumaban (92,00%) vs 13 pacientes del grupo B (76,47%), (*p* = 0,18). Dos pacientes del grupo A no especificaron utilización de tabaco (8,00%) vs 4 del grupo B (23,52%), (*p* = 0,18). El antecedente fue negado en 2 pacientes del grupo B (11,76%) y en ninguno del grupo A. En cuanto al número de cigarrillos por día, en el grupo A se encontró un promedio de 23,3 (rango 0 a 100) cigarrillos, mientras que en el grupo B el promedio fue de 12,11 (rango 0 a 60), (*p* = 0,18).

En el análisis en cuanto al antecedente de alcohol, se encontró que 22 pacientes del grupo A (88,00%) tenían alcoholismo, 2 pacientes negaron el antecedente (8,00%) y uno no especificó (4,00%). En el grupo B, 12 pacientes fueron positivos al antecedente (70,58%), 3 lo negaron (17,64%) y 2 no lo especificaron (11,76%). Se realizó el análisis comparativo encontrando un valor de *p* = 0,07 para el antecedente de alcoholismo, siendo predominante en el grupo A.

Respecto a otras toxicomanías asociadas al consumo de "cristal", se encontró que 10 pacientes del grupo A (40,00%) y 3 pacientes del grupo B (17,64%) utilizaban marihuana (*p* = 0,06). Nueve pacientes del grupo A (36,00%) y un paciente del grupo B (5,80%) utilizaban cocaína (*p* = 0,012). Cinco pacientes del grupo A (20,00%) y un paciente del grupo B (5,80%) utilizaban heroína (*p* = 0,1). Cinco pacientes del grupo A (20,00%) y 6 pacientes del grupo B (35,00%),

Tabla 2 Diferencias clínicas principales entre ambos grupos

	Grupo A n = 25	Grupo B n = 17	p
Tiempo de presentación (media, horas)	31,88	27,70	0,071
Abdomen agudo al ingreso (n, %)	20 (80,00%)	17 (100,00%)	0,07
Aire libre subdiafragmático (n, %)	20 (80,00%)	14 (82,00%)	0,42

se reportaron sin ningún tipo de toxicomanía asociada ($p=0,27$). Un pacientes del grupo A (4,00%) utilizaba solventes, así como un pacientes del grupo A (8,00%) y un paciente del grupo B (5,80%) utilizaban pastillas psicótropicas no especificadas ($p=0,78$). Dos pacientes del grupo A (8,00%) y 7 del grupo B (41,17%) no reportaron el antecedente.

Al analizar la utilización de AINEs, se encontró que 3 pacientes del grupo A (12,00%) y 5 del grupo B (29,41%), ($p=0,03$) consumían AINEs. En cuanto a la valoración de la presentación clínica, y específicamente en el tiempo de presentación, datos de abdomen agudo al ingreso, presencia de aire libre en la exploración radiológica, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (tabla 2).

En cuanto a los hallazgos transoperatorios y la localización de la úlcera péptica, se encontró que esta se presentó a nivel de la curvatura menor en un paciente del grupo A (4,00%) y un paciente del grupo B (5,80%), ($p=0,78$). En la zona entre 1 a 3 cm del píloro, se encontró en 15 pacientes del grupo A (60,00%) y 13 pacientes del grupo B (76,47%), ($p=0,24$). Se encontró el sitio de perforación a más de 3 cm del píloro en 7 pacientes del grupo A (28,00%) y 2 pacientes del grupo B (11,76%), ($p=0,03$); y no se reportó localización de 2 pacientes del grupo A (8,00%) y un paciente del grupo B (5,80%).

En cuanto al tamaño aproximado de la perforación para el grupo A, se encontró que esta tenía un promedio de $0,98 \pm 1,358$ mm, en el grupo B se encontró que el promedio fue de $1,218 \pm 0,678$ ($p=0,45$). Se encontró que en el grupo A 16 (64%) pacientes presentaron perforaciones de menos de 2 cm, comparados con 7 pacientes del grupo B (41,17%), ($p=0,07$). Tres pacientes del grupo A (12,00%) y 8 pacientes del grupo B (47,05%) presentaron perforaciones de 2 cm ($p=0,006$). En 4 pacientes del grupo A (16,00%) y un paciente del grupo B (5,80%) se encontraron perforaciones de más de 2 cm ($p=0,27$). En 2 pacientes del grupo A (8,00%) y un paciente del grupo B (5,80%), no se reportó tamaño de la perforación.

Respecto a los procedimientos quirúrgicos realizados, en 2 pacientes del grupo A (8,00%) y un paciente del grupo B (5,80%) fueron sometidos a cierre primario en 2 planos. Dieciocho pacientes del grupo A (72,00%) y 14 pacientes del grupo B (82,35%), se les realizó cierre primario en 2 planos y omentopexia. A 10 pacientes del grupo A (40,00%) y 8 pacientes del grupo B (47,00%), se les realizó piloroplastia tipo Heincke-Mickuliz. A 8 pacientes del grupo A (32,00%) y 6 pacientes del grupo B (35,29%), se les practicó vagotomía troncular. A una paciente del grupo A (4,00%) y un paciente del grupo B (5,80%) se les realizó antrectomía. En 2 pacientes del grupo A (8,00%) y 4 del grupo B (23,52%), se les realizó algún otro procedimiento (gastrostomías, yeyunostomías). En un paciente del grupo A (4,00%) se realizó solamente omentopexia (parche de Graham), en 2 pacientes del grupo A (8,00%) y un paciente del grupo B (5,80%) no se especificó el procedimiento realizado. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la comparación de ambos grupos y procedimientos con la prueba Z.

Con respecto a los días de estancia intrahospitalaria, se encontró en el grupo A una media de $8,03 \pm 10,35$ (rango 0 a 50 días), en cuanto al grupo B se encontró una media de $6,00 \pm 4,13$ días (rango de 0 a 20 días), ($p=0,19$). No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la presentación de complicaciones en ambos grupos (tabla 3). En cuanto a mortalidad, fallecieron un paciente del grupo A (4,00%) y 2 pacientes del grupo B (11,76%).

Discusión

En base a los hallazgos encontrados en este grupo de estudio, pudimos demostrar que el consumo de la metanfetamina conocida como "cristal" es un factor de riesgo importante para el desarrollo del evento de perforación, en un grupo etario más temprano comparado con aquellos pacientes no toxicómanos, que no tiene relación con la utilización de AINEs y que muy probablemente esté en relación a un evento de carácter isquémico.

Tabla 3 Principales complicaciones en ambos grupos

	Total n = 42	Grupo A n = 25	%	Grupo B n = 17	%	p
Sin complicaciones	29	19	76,00%	10	58,82%	0,24
Dehiscencia de herida	6	3	12,00%	3	17,64%	0,67
Infección o absceso de herida	3	0	0,00%	3	17,64%	0,05
Estenosis péptica	2	1	4,00%	1	5,80%	0,78
Trombosis mesentérica	1	0	0,00%	1	5,80%	0,30
Hernia postinsional	2	2	8,00%	0	0,00%	0,14
Fístulas/abscesos residuales	4	2	8,00%	2	11,70%	0,69

Nuestros hallazgos son similares a otros reportes sobre el consumo de cocaína inhalada y sus efectos a nivel de la úlcera péptica y subsecuente perforación, en ambos casos se presume que los efectos de la metanfetamina en la mucosa gástrica pueden inducir isquemia focal^{13,14} e inhibir su motilidad¹⁵. Otros mecanismos fisiopatológicos asociados pueden ser: el incremento en la ingesta de aire con el subsecuente incremento de la presión intragástrica e intraabdominal, propiciada a su vez por la suspensión de la respiración¹⁶, agregación plaquetaria y la trombosis vascular *in situ*^{10,17,18}, vasoconstricción y vasoespasmo¹⁰. En estudios experimentales en animales, específicamente en ratas, en las cuales se realizó la administración intraperitoneal de cocaína, se ha demostrado que existe incremento en plasma de la ACTH y corticoides endógenos, posterior a la administración de la misma, sugiriendo una respuesta mediada a nivel pituitario¹⁹.

Aún así, no ha sido posible determinar de manera clara si estos eventos solos o en conjunto, predisponen a la perforación de la úlcera péptica. A pesar de nuestros hallazgos y en base a este diseño de estudio, no podemos afirmar que sea propiamente un factor causal, además que debemos de tomar en cuenta la suma de otros factores que probablemente tengan injerencia en el evento, tales como los niveles de gastrina, los niveles de metanfetamina y el tiempo de exposición al fármaco, así como el rol que juega el *Helicobacter pylori* en estos pacientes, el cual se ha observado cierto sinergismo y asociación con la presencia del mismo³. En nuestro estudio no pudimos determinar el rol de algunos de estos agentes.

Con lo que respecta a la edad, encontramos una diferencia estadísticamente significativa con relación al promedio y rango de edad, entre ambos grupos. Siendo esta significativamente menor en el grupo de usuarios de metanfetamina, comparado con los no usuarios. Pudiendo afirmar que el grupo de pacientes analizados en este estudio y que presentaban el antecedente de uso de "cristal", tienen una tendencia franca a desarrollar perforación de la úlcera péptica en edades más tempranas, comparados con el grupo de no usuarios, con una diferencia en años de aproximadamente 15 a 20 años entre ambos grupos. De forma interesante, también demostramos que los pacientes con consumo de "cristal" tuvieron una tendencia a fumar más cigarrillos en el grupo de pacientes toxicómanos, aunque sin significancia estadística. Este fenómeno se encuentra documentado en la bibliografía^{20,21}, como respuesta al estado de ansiedad, que presentan los pacientes durante y después del efecto del "cristal", así como durante los periodos de supresión y abstinencia.

En cuanto a otras toxicomanías asociadas, encontramos un predominio en la utilización de cocaína y marihuana en el grupo de usuarios, lo que sumado a los efectos del "cristal", favorece la teoría del desarrollo de la perforación subsecuente a un evento de isquemia y vasoconstricción. Otro hallazgo interesante fue el hecho de que se presentarían úlceras pequeñas y más distantes al píloro en el grupo de usuarios, lo que refuerza la posibilidad de eventos isquémicos en su fisiopatología.

La presentación clínica, hallazgos radiológicos, tiempo de estancia intrahospitalaria, procedimiento realizado y drenaje utilizado son similares a lo reportado en la literatura médica. Finalmente, no hubo diferencias

significativas en lo que respecta a morbi-mortalidad en ambos grupos.

Conclusiones

En conclusión, el consumo de la metanfetamina conocida como "cristal" es un factor de riesgo importante para el desarrollo de úlceras y subsecuente con el evento de perforación, específicamente en sujetos jóvenes y con consumo prolongado de este estupefaciente. Esta asociación es novedosa y debe de considerarse como otro factor de riesgo más, asociado al desarrollo de úlceras gástricas.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos de manera especial a la Dra. Ana Celia Hernández Martínez, asistente de investigación en la oficina de Salud Rural de la Universidad de Arizona, Estados Unidos, por la asesoría en cuanto a redacción y revisión de los resultados estadísticos.

Bibliografía

1. Cheng TO. Glimpses of the past from the recently unearthed ancient corpses in China. *Ann Int Med.* 1984;101:714-5.
2. Hamberger GE. Luxationibus et subluxationibus et rupture intestine (Rupture of duodenal intestine) Jena. *Lit Ritterianis.* 1746:1-5.
3. Feliciano DV, Ojukwu JC, Rozycki GS, et al. The epidemic of cocaine-related juxtapyloric perforations with a comment on the importance of testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Surg.* 1999;229:801-4.
4. Gray J, Bunnet N, Orloff S, et al. A role for calcitonin gene-related peptide in protection against gastric ulceration. *Ann Surg.* 1994;219:58-64.
5. Matsuda M, Nishiyama M, Hanai T, et al. Laparoscopic omental patch repair for perforated peptic ulcer. *Ann Surg.* 1995;221:236-40.
6. Jacobson BC, Ferris T, Shea TL, et al. Who is using chronic acid suppression therapy and why? *Am J Gastroenterol.* 2003;98:51-8.
7. Jordan Jr PH, Thornby J. Perforated pyloroduodenal ulcers, long-term results with omental patch closure and parietal cell vagotomy. *Ann Surg.* 1995;221:479-86.
8. Schifano F, Corkery J, Cuffolo G. Smokable (ice, crystal meth) and non-smokable amphetamine-type stimulants: clinical pharmacological and epidemiological issues, with special reference to the UK. *Ann Ist Super Sanita.* 2007;43:110-5.
9. Greydanus D, Patel D. Substance abuse in the adolescents: a complex conundrum for the clinician. *Pediatr Clin North Am.* 2003;50:1179-223.
10. Lai T, Hwang J, Fang C, et al. Methylene 3, 4 dioxymethamphetamine-induced acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med.* 2003;42:759-62.

11. Berigan T, Russell M. Treatment of methamphetamine cravings with bupropion: a case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3:267-8.
12. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la Investigación. 5ta. ed. México: McGraw Hill Interamericana; 2010.
13. Lee HS, LaMaute H, Pizzi W, et al. Acute gastroduodenal perforations associated with use of Crack. *Ann Surg*. 1990;211:15-7.
14. Vik PW, Cellucci T, Jarchow A, et al. Cognitive impairment in substance abuse. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27:97-109.
15. Abramson DL, Gertler J, Lewis T, et al. Crack-related perforated gastropyloric ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13:17-9.
16. Kram HB, Hardin E, Clark SR, et al. Perforated ulcers related to smoking "crack" cocaine. *Am Surg*. 1992;58:293-4.
17. Sharma R, Organ Jr CH, Hirvela E, et al. Clinical observation of the temporal association between crack cocaine and duodenal ulcer perforation. *Am J Surg*. 1997;174:629-32.
18. Baldwin G, Choi R, Roth MD, et al. Evidence of chronic damage to the pulmonary microcirculation in habitual users of alkaloid ("crack") cocaine. *Chest*. 2002;121:1231-8.
19. Moldow RL, Fischman AJ. Cocaine induced secretion of ACTH beta-endorphin, and corticosterone. *Peptides*. 1987;8:819-22.
20. Neugebauer NM, Harrod SB, Bardo MT. Nicotine elicits methamphetamine-seeking in rats previously administered nicotine. *Drug Alcohol Depend*. 2010;106:72-8.
21. Rusyniak DE. Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. *Neurol Clin*. 2011;29:641-55.