



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

**PERSPECTIVA TOXICOLÓGICA Y TERAPÉUTICA
DE PLANTAS USADAS PARA OBTENER
SUSTANCIAS SUSCEPTIBLES DE ABUSO.
KHAT Y CATINONAS SINTÉTICAS.**

Autor: Álvaro Narrillos Moraza

Tutor: Dr. Rubén Martín Lázaro

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Páginas
I. Resumen	3
II. Introducción y Antecedentes	3
• <i>C. edulis</i> Forsk: Historia y distribución	4
• <i>C. edulis</i> Forsk. Usos y patrón de consumo	4
III. Objetivos	5
IV. Material y Métodos	6
V. Resultados y Discusión	6
V.I. <i>C. edulis</i> Forsk. La planta	6
• Morfología	6
• Composición química	7
V.II. Catinonas sintéticas	11
• Métodos de consumo	11
• Química y Farmacología	12
V.III. <i>C. edulis</i> Forsk. Situación socio-económica	13
• Prevalencia mundial de consumo de khat	13
• Cultivo e impacto económico en África y Asia	14
• Impacto económico en Europa	17
V.IV. Situación legal mundial	18
• <i>C. edulis</i> Forsk y sus alcaloides	18
• Catinonas sintéticas	19
V.V. <i>Catha edulis</i> Forsk y catinonas. Potencial terapéutico	19
VI. Conclusiones	20
VII. Referencias Bibliográficas	21

I. RESUMEN

Catha edulis Forsk o Khat es una planta con propiedades simpaticomiméticas centrales y periféricas que crece en países de la Península Arábiga y del Cuerno de África (Somalia, Etiopía y Kenia). Inmigrantes y refugiados procedentes de dichos países son los principales consumidores de khat en Norte América y Europa, siendo el Reino Unido el último país en criminalizarlo. Los Países Bajos, otro gran punto de distribución de khat para comunidades de inmigrantes en países como Noruega, Alemania y Suecia, introdujeron medidas legales contra el khat en enero de 2013⁽¹⁾.

La catinona, principal molécula activa encontrada en la planta, es una sustancia prohibida por el Comité de Sustancias Psicotrópicas de las Naciones Unidas en 1971⁽²⁾, pero el khat no se encuentra bajo control internacional. A pesar de ello, dicho comité reconoció la existencia de problemas de salud y sociales derivados de un consumo excesivo de khat, sugiriendo que se deberían poner en marcha campañas de educación sobre su uso en los principales países consumidores.

La estructura química de la catinona se ha usado como modelo estructural para el diseño de una gran variedad de drogas de abuso de nuevo diseño, sometidas a modificaciones constantes para eludir el control gubernamental. A su vez, el khat se emplea como planta terapéutica para diversas indicaciones en aquellas regiones donde su uso es frecuente. El estudio de su composición química ha permitido el desarrollo de moléculas con actividad terapéutica de interés actual, como el bupropion, molécula empleada en la deshabituación tabáquica.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La palabra “Khat” hace referencia a las hojas y tallos jóvenes y frescos del arbusto *Catha edulis* Forsk, consumidos diariamente por más de 20 millones de personas debido a sus efectos psicoestimulantes⁽³⁾. El principal principio activo responsable de esta actividad es la catinona, extraída durante la masticación de hojas y tallos frescos. A lo largo de la historia, el consumo de khat quedaba relegado a la zona del Este de África y la Península Arábiga, aunque su uso por parte de poblaciones de emigrantes en países occidentales está promoviendo que organismos reguladores y judiciales, europeos y americanos,

centren cada vez más su atención en este producto. Su utilización constituye una práctica cultural muy antigua que acompaña diferentes acontecimientos de la vida social y contribuye a estrechar lazos sociales (como gesto de bienvenida por parte de un anfitrión hacia sus invitados, en reuniones de amigos y familiares, bodas, entierros y otros acontecimientos religiosos), lo que le hace poseer un innegable valor social.

C. *edulis* Forsk: Historia y distribución.

El nombre científico de *Catha edulis* fue atribuido por el naturalista y explorador sueco Peter Forsskål, durante una expedición en la Península Arábiga. Como muchos otros, no pudo sino advertir sobre la extendida costumbre popular de los habitantes de dicha zona de mascar hojas y tallos verdes, conocidos con distinto nombre según el país en el que se consumían: “qat” en Yemen, “qaat” o “jaad” en Somalia, “chat” y “jimma” en Etiopía y “miraa” y “veve” en Kenia ⁽³⁾.

La distribución de *C. edulis* Forsk ocupa un gran área que abarca desde Yemen hasta Madagascar, creciendo de forma salvaje a una altitud de entre 1500 - 2000 metros por encima del nivel del mar. Las principales plantaciones para producción comercial de khat a gran escala aparecen en la provincia de Harar en Etiopía, la zona montañosa de Jebel Sabr en Yemen y en la comarca de Meru en Kenia. En menor medida, dicho arbusto también se cultiva en países como la República de Sudáfrica, Uganda, Tanzania, Zimbabue, Ruanda e Indonesia⁽⁴⁾.

C. *edulis* Forsk. Usos y patrón de consumo.

El consumo de khat va dirigido principalmente hacia la obtención de un efecto estimulante y una disminución de la fatiga tanto física como mental. Su uso se puede comparar con el mascado de hojas de coca (*Erythroxylum coca*) por los habitantes de la cordillera andina en Sudamérica. El patrón y la cantidad consumida varían desde aquellos que lo usan como estimulante matutino, imitando el uso del café, hasta estudiantes y trabajadores cuyas actividades requieren el uso de la fuerza o una mayor concentración, como conductores de vehículos en trayectos de larga distancia. Algunos consumidores ingieren grandes cantidades de una sola vez (“binge”) mientras que otros dosifican la administración⁽⁵⁾.

Tradicionalmente, la forma de consumir el khat es mediante el mascado de un combinado de hojas y tallos frescos (50-200 g), conservándose durante un tiempo en la boca y escupiendo el residuo. Se suele mezclar con goma de mascar para apelmazar el material y hacerlo más fácil de mantener en la boca, a la vez que se acompaña con bebidas dulces para disimular el sabor astringente del khat⁽³⁾.

La religión es también un factor relevante dentro del contexto del consumo de khat. En poblaciones en las que el uso del khat está muy arraigado en la cultura tradicional, gran cantidad de acontecimientos religiosos se acompañan con el mascado de las hojas de esta planta. Cabe decir que la gran mayoría de los habitantes de los principales países y colectivos consumidores de khat son musulmanes, comunidad en la que una gran variedad de sustancias son consideradas nocivas (“haram”) para el consumo humano y, por tanto, prohibidas según los diferentes versos del Corán. Aunque entre estas sustancias prohibidas se encuentran el alcohol y otros tóxicos, no hay una opinión única sobre el khat. Por ejemplo, de las dos mezquitas situadas en Cardiff, ciudad galesa con una numerosa población musulmana, una considera el khat como “halal” (aceptado por la Sharia, la Ley Islámica) mientras que la otra lo clasifica como “haram” (prohibido por la Sharia)⁽⁶⁾. Sin embargo en Yemen, país con la mayor prevalencia de uso de khat en el mundo y con un 99.9 % de población musulmana, la planta goza de total aceptación por parte de las autoridades islámicas, donde se la conoce como “el alcohol de los musulmanes”⁽⁷⁾.

III. OBJETIVOS

El presente trabajo de fin de grado trata de profundizar en el estudio de *Catha edulis* Forsk, tanto de la actividad farmacológica de sus componentes químicos como de la situación social, económica y legislativa de la planta. A su vez, se revisará el tema de la constante aparición de nuevas drogas de diseño que emplean a la catinona como modelo químico. Por último, se estudiará el potencial terapéutico de la planta de khat en general y el diseño de moléculas de utilidad sanitaria basadas en la estructura química de los alcaloides del khat.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo se ha realizado bajo una amplia revisión bibliográfica guiada y tutorizada. Los conocimientos más básicos sobre la fisiología y composición química de *Catha edulis* han sido extraídos del libro *Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales* de Jean Brunetton⁽⁸⁾. Para el abordaje en profundidad del tema y los objetivos propuestos, se han tenido como principal fuente de información artículos y revisiones de revistas científicas, recogidos de la base de datos MEDLINE a través del motor de búsqueda PubMed de la National Library of Medicine (NLM) y del portal científico Research Gate. Las palabras clave empleadas fueron: *Catha edulis*, khat, cathinone, synthetic cathinones, bath salts, legal high, khat crops. Respecto a la información relacionada con la situación legal del khat a nivel internacional, fue extraída principalmente de informes de posicionamiento realizados por el Comité de Expertos en Drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud⁽⁹⁾, la página web de la European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction o EMCDDA⁽¹⁰⁾ y por resoluciones emitidas por los Gobiernos de los países implicados^(6,11).

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.I. *Catha edulis* Forsk. La planta.

Morfología

C. edulis Forsk se trata de un arbusto perenne perteneciente a la familia Celastraceae. Su tamaño depende de la zona geográfica en la que crezca, variando desde los 1-2 m en zonas áridas hasta los 10 -15 m en zonas tropicales y plantaciones. La droga son las hojas y los tallos (Fig.1). Las hojas son simples, rígidas, elípticas y oblongas, de un verde brillante al final de la hoja y más mateado en su inicio, mientras que los tallos son más flexibles⁽⁸⁾. El tronco es esbelto y delgado, rodeado de una corteza cuyo color varía dependiendo de la variedad y edad del arbusto. Las raíces pueden llegar a alcanzar entre 3 -5 metros de profundidad⁽¹²⁾.



Figura 1 Manajo de khat (a), conformado por hojas y tallos frescos (b).

Composición química.

La química del khat ha sido un misterio tanto para químicos como para farmacólogos durante los últimos 100 años. Wolfe, en 1930, aisló la molécula de catina, alcaloide al que se atribuyó la acción estimulante del khat, a partir de una muestra de hojas secas y dedujo que su estructura se correspondía a la de la (+)-norpseudoefedrina, estableciéndola como principal sustancia psicoactiva de la planta. Posteriormente, esta teoría fue rebatida por estudios que demostraban que extractos procedentes de hojas y tallos frescos poseían mayor capacidad estimulante que aquellos extraídos de componentes vegetales más secos⁽¹³⁾. Así, la molécula de catinona fue aislada en 1975, y su estructura elucidada en 1978 por el Laboratorio de Narcóticos de las Naciones Unidas.

Investigaciones posteriores⁽¹⁴⁾ han proporcionado más información acerca de la sorprendente fitoquímica de *C.edulis* Forsk, revelando la presencia de compuestos tan dispares como alcaloides, terpenoides, flavonoides, esteroides, glicósidos, taninos, aminoácidos, vitaminas y minerales (Fig.2). Las condiciones ambientales y atmosféricas determinan el perfil químico de las hojas de khat. Sólo en Yemen se han clasificado 44 variedades distintas de *C.edulis* Forsk, con sus respectivas variaciones fitoquímicas.

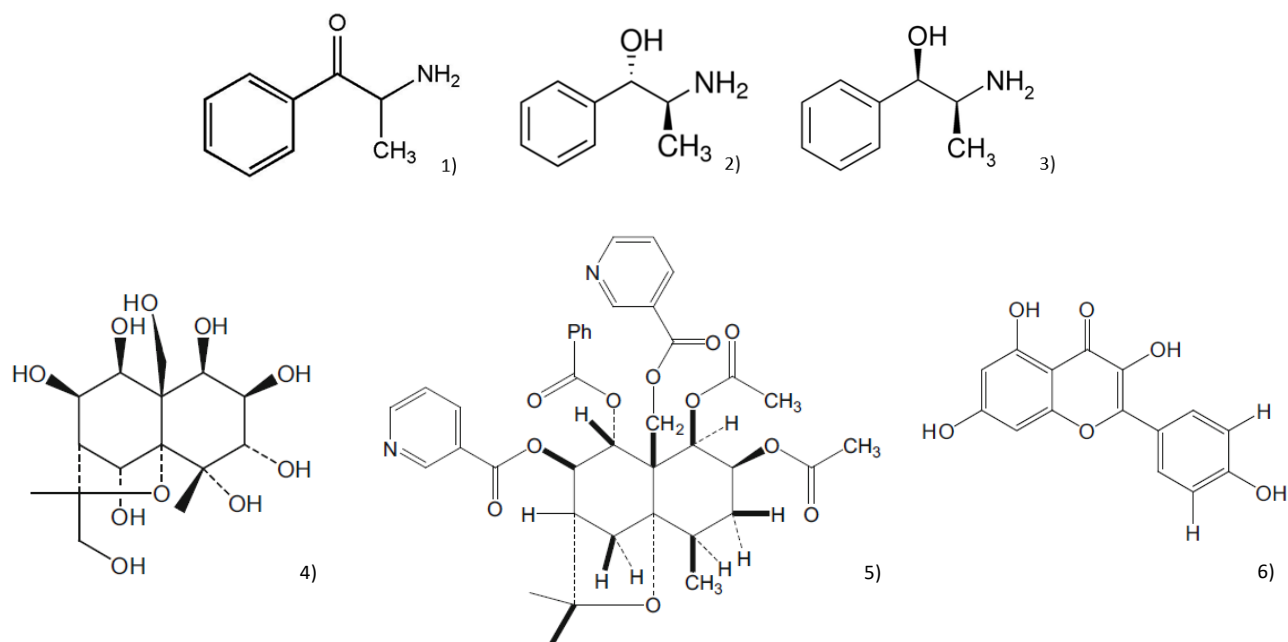


Figura 2: Estructuras químicas de catinona (1), *norpseudoefedrina* (2), *norefedrina* (3), *euonyminol* (4) *catedulina E2* (5) y *myricetina* (6).

Fenilalquilaminas y catedulinas (poliestéres complejos de dihidroagarofuranos polihidroxilados) son los alcaloides mayores y las moléculas responsables de la actividad de la droga. En la hoja joven y fresca, la catinona o (*S*)- α -aminopropiofenona puede llegar a representar el 70% del contenido en alcaloides. La ruta de biosíntesis de la catinona se dedujo en 2011⁽¹⁴⁾. Dicha ruta comenzaría con la formación del ácido *trans*-cinámico a partir del aminoácido L-fenilalanina, estando dicha reacción catalizada por la enzima L-fenilalanina amonio liasa. Tras este paso, el ácido *trans*-cinámico resultante puede seguir tanto una ruta oxidativa como una ruta no oxidativa, finalizando ambas con la síntesis de 1-fenilpropano-1,2-diona. En el último paso, una transaminasa reduce la dicetona a (*S*)-catinona.

Las catedulinas forman el otro grupo de alcaloides mayores del khat junto con las fenilalquilaminas. Con un esqueleto de sesquiterpeno polihidroxilado, son básicamente poliésteres del euonyminol, de menor basicidad que las fenilalquilaminas. La insolubilidad en agua de las catedulinas dificultó su aislamiento durante las últimas décadas. Hasta este momento, se han logrado aislar e identificar 62 catedulinas distintas, clasificándose en catedulinas K si se han aislado de khat kenia o catedulinas

E si proceden de muestras de khat etíope. Sin embargo, su actividad farmacológica es prácticamente desconocida⁽¹⁴⁾.

Catha edulis Forsk se caracteriza también por contener una gran cantidad de compuestos polifenólicos en su composición, destacando especialmente flavonoides y taninos. A partir de 1984, comenzaron a aislarse gran cantidad de compuestos flavonoides procedentes de muestras de khat, como quercetina, myricetina o dihidromyricetina, mediante la combinación de técnicas de extracción con disolventes y separación con gel Sephadex. Muchos de estos flavonoides poseen actividad antiinflamatoria y/o antiinfecciosa, propiedades que pueden explicar el porqué del uso de esta planta como remedio terapéutico por las poblaciones indígenas que la cultivan. La alta concentración de flavonoides y ácido ascórbico (vitamina C) del extracto hidrofílico del khat lo dota de unas propiedades antioxidantes que algunos investigadores han comparado con las de las hojas de té verde (*Camellia sinensis*)⁽¹⁵⁾. Presente a concentraciones tan elevadas como 325 mg por cada 100 gramos de hoja y mediante modulación de la actividad catecolaminérgica, el ácido ascórbico minimiza los efectos indeseables derivados del consumo de khat, actuando como un “antídoto” frente a la estimulación simpática⁽⁸⁾. Respecto al contenido en taninos, destaca la alta concentración de ácido tánico, hecho que explica el sabor astringente percibido al mascar el producto y el estreñimiento resultante frecuente tras su consumo. El mascado de khat se acompaña frecuentemente con bebidas dulces para combatir dicha astringencia⁽¹⁴⁾. Las hojas también contienen las vitaminas tiamina, niacina y riboflavina, aminoácidos, minerales (calcio y hierro) y fibra.

- **Catinona natural. Química y Farmacología.**

La catinona es una fenilalquilamina, en concreto, un β -ceto análogo de la anfetamina con un peso molecular de 149,9 g/mol. Su nombre científico es S-(-)-2-amino-1-fenilpropan-1-ona⁽¹⁶⁾. En cuanto a su estabilidad química, la catinona es una molécula inestable y sufre de descomposición por reducción tras la recolección, desecación o extracción de la droga, resultando en una mezcla 80 – 20 de (S,S)-(+)-norpseudoefedrina y (R,S)-(-)-norefedrina. Las hojas frescas se vuelven fisiológicamente inactivas

aproximadamente a las 36 horas de su recolección. Esta rápida descomposición explica el porqué de la preferencia por el consumo de producto vegetal fresco.

Farmacológicamente, la catinona posee una actividad simpaticomimética totalmente comparable a la de la D-anfetamina, ya que ambas moléculas producen efectos fisiológicos muy parecidos debido a la similitud entre sus mecanismos de acción. Por una parte, la catinona estimula la liberación de dopamina, noradrenalina y en menor medida de serotonina de sus vesículas de almacenamiento mediante inversión del transportador vesicular (VMAT-2), facilitando la salida del neurotransmisor al citoplasma neuronal. Por otra parte, actúa inhibiendo la recaptación de dichos neurotransmisores en la brecha sináptica, aumentando su concentración en la misma. Además, estudios en ratas indican que la catinona también posee actividad inhibitoria sobre la monoamino oxidasa (MAO), aumentando aún más las concentraciones de catecolaminas en la sinapsis. A diferencia de la D-anfetamina, la catinona no actúa como agonista directo sobre receptores α -adrenérgicos.

Los efectos simpaticomiméticos aparecen tanto a nivel del sistema nervioso periférico como del sistema nervioso central. Los efectos sobre el sistema nervioso periférico se traducen en anorexia, hipertermia, estimulación de la respiración, midriasis, hipertensión, inducción de arritmias y taquicardia. A nivel central se manifiesta euforia, aumento de energía y de confianza en uno mismo, agudeza intelectual, mejora de la capacidad de atención e incremento en la facilidad de creación de ideas⁽¹⁷⁾.

Los efectos psicotrópicos comienzan aproximadamente tras 1 hora de mascado de khat y duran unas 3 horas. La concentración plasmática máxima de catinona aparece en torno a 1.5 h – 3.5 h tras empezar el consumo y se vuelve prácticamente indetectable a las 8 horas. La catinona se metaboliza principalmente a norefedrina por el efecto de primer paso hepático. Únicamente el 2% de la catinona se excreta inalterada por orina. El tiempo de semivida ($t^{1/2}$) de la catinona es de $1,5 \text{ h} \pm 0,8 \text{ h}$ ⁽¹⁸⁾.

En cuanto a la toxicología de la catinona, dentro del contexto de consumo de khat, varios estudios han demostrado un aumento en la incidencia de vasoespasmo coronario agudo e infarto de miocardio, esofagitis, gastritis y enfermedad hepática como resultado de un consumo crónico de la planta. Además, el khat puede exacerbar síntomas de psicosis en

individuos predispuestos o sujetos vulnerables, aparte de insomnio, anorexia y problemas de memoria. El khat induce una moderada dependencia psíquica, mucho menor que la producida por cocaína y anfetaminas, pero frecuente. Aunque no induce ni dependencia física ni tolerancia, sí se puede apreciar un síndrome de abstinencia en los consumidores habituales de dosis elevadas, con síntomas que remiten rápidamente.

V.II. Catinonas sintéticas.

Con el objetivo de introducir la catinona en el mercado, los productores tuvieron que desarrollar derivados sintéticos que no se degradaran o perdieran potencia, como le ocurre al alcaloide natural. Los primeros derivados catinónicos fueron la metcatinona y la mefedrona, sintetizados a finales de la década de 1920 y, desde entonces, el número de nuevos derivados sintéticos no ha hecho más que crecer. Aunque su síntesis persiguió fines terapéuticos, especialmente en patologías como depresión o alteraciones del apetito, su utilización clínica decayó debido a su alta capacidad adictiva y sus severos efectos secundarios⁽¹⁹⁾.

Métodos de consumo.

En los últimos años se ha producido un repunte en el consumo recreacional de “sales de baño”, preparados que se adquieren como alternativa legal a drogas ilícitas como cocaína, metanfetamina o MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina), imitando sus efectos sobre el organismo. “Ivory Wave”, “Bliss”, “White Lightning”, “Blue magic” o “Cloud 9” son solo una pequeña parte de los nombres alternativos con los que se conoce a estos productos cuyos compuestos psicoactivos son catinonas sintéticas. Este auge en su consumo se atribuye a una disminución en la pureza de otras drogas de abuso más comunes, como MDMA o cocaína⁽²⁰⁾. Como ejemplo, la pureza de la cocaína incautada en el Reino Unido ha disminuido de un 66% en 1999 a un 22% en 2009⁽²¹⁾. Mefedrona, metcatinona, metilona, MDPV (3,4-metilenodioxipriovalerona), bufedrona, butilona y los más recientes 4-fluoro-PV9 (4'-Fluoro- α -pirrolidinoctanofenona) y α -PVP (α -pirrolidinopentiofenona) son ejemplos de catinonas sintéticas⁽²²⁾. Algunos preparados contienen únicamente catinonas, mientras que otros presentan aparte adulterantes como paracetamol, cafeína, benzodiazepinas, lidocaína, benzocaína o incluso

anfetaminas. La mayoría de estos preparados se venden en forma de cápsulas o en pequeños envases con entre 25 y 50 mg de derivados catinónicos en polvo, con un precio de entre 10 y 50 US\$, precio que se abarata si se compran varios paquetes a la vez⁽¹⁹⁾. 1 g de mefedrona, cantidad suficiente para varias dosis, cuesta aproximadamente entre 18 y 35 €⁽¹⁸⁾. Los consumidores principiantes toman una dosis oral de aproximadamente entre 15 y 250 mg y entre 5 y 125 mg si se trata de una administración por inhalación, aunque estudios han demostrado que los efectos euforizantes ya aparecen a dosis tan bajas de entre 3 a 5 mg. Consumidores frecuentes utilizan un mínimo de 250 mg por dosis, pudiendo llegar a alcanzar los 2 g consumidos⁽¹⁹⁾.

Química y Farmacología.

A diferencia de lo que ocurre con otras drogas de abuso, como la heroína, sintetizada a partir de morfina obtenida directamente de plantaciones de *Papaver somniferum*, o la extracción de cocaína a partir de hojas de *Erythroxylum coca*, no se requiere el cultivo de *Catha edulis* Forsk para obtener catinonas sintéticas. Su síntesis parte en su totalidad de precursores químicos, sin la necesidad de utilizar catinona vegetal como precursor sintético. Reciben el nombre de catinonas sintéticas debido a que todas comparten el esqueleto de β -cetofenetilamina de la catinona natural. Debido a la presencia del grupo cetona en su estructura, las catinonas sintéticas son menos lipófilas y tienen menor capacidad de cruzar la barrera hemato-encefálica que sus análogos anfetamínicos y, como consecuencia, son menos potentes. La excepción son los derivados pirrolidínicos, como la MDPV (3,4-metilenodioxipirovalerona) y la MDPPP (3,4-metilenodioxipirrolidinopropiofenona), subgrupo de catinonas sintéticas de muy alta lipofilia debido a la conformación de amina terciaria del grupo pirrolidínico⁽¹⁸⁾.

En cuanto a su farmacología, su mecanismo de acción es muy similar al de las anfetaminas clásicas. Éste es inhibición de la recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina y aumento de la liberación de estos neurotransmisores desde sus vesículas de almacenamiento. Mención aparte requiere la farmacodinámica del MDPV, de poca capacidad liberadora de neurotransmisores pero de gran potencia como inhibidor de la recaptación de dopamina. Este hecho le otorga un potencial adictógeno mayor que el

de la metanfetamina y la cocaína⁽¹⁷⁾. A su vez, la corta duración de acción del MDPV incita al consumidor al “binge” o “atacón”, aumentando las posibilidades de sobredosis. Las catinonas sintéticas se metabolizan principalmente en el hígado mediante reacciones de Fase I y II, y los metabolitos resultantes se excretan por orina.

V.III. *Catha edulis* Forsk. Situación socio-económica.

Prevalencia mundial de consumo de khat.

La estimación realizada por la ONU en 2002, en la que se estimó que aproximadamente 20 millones de personas consumían khat de manera diaria, es considerada en la actualidad una infravaloración⁽³⁾. Hoy en día, la edad estimada de inicio en el consumo de khat desciende a los 12 años, y mientras que previamente el khat era consumido principalmente por hombres, datos recientes confirman el aumento del consumo por mujeres, incluyendo mujeres embarazadas y en periodo de lactancia. En Yemen se estima que aproximadamente el 90% de los hombres y el 25 % de las mujeres son consumidores diarios de khat⁽⁷⁾. Incluso se calcula que entre un 15-20% de los menores de 12 años consume khat diariamente en dicho país⁽²³⁾. Los datos de prevalencia muestran que el consumo de khat es más alto en aquellas regiones del mundo donde su uso está aceptado como una práctica cultural.

En Europa, la diversidad de situaciones legales en las que se encuentra el khat según el país y la falta de recursos invertidos para la monitorización de su uso, hacen que los datos relativos a la prevalencia de su consumo sean escasos. A pesar de ello, la información disponible indica que en Europa el uso de khat es reducido, distinguiendo dos grupos principales de consumidores. Por un lado, hay un creciente interés en el consumo de productos vegetales y sustancias psicoactivas no controladas, como *Salvia divinorum*, entre los jóvenes europeos. Aunque se dispone de poca información relativa a este nicho, se conoce que el khat no se encuentra entre las sustancias psicoactivas más demandadas y consumidas⁽²⁴⁾.

Por el contrario, se sabe que el consumo de khat en Europa está prácticamente restringido a países con comunidades de inmigrantes procedentes de Somalia, Etiopía, Kenia y Yemen. La comunidad somalí en Reino Unido es probablemente el grupo más

estudiado en relación con el uso de khat en Europa, estimándose que el 67% de sus miembros consumen khat frecuentemente (Tabla 1). Habitualmente, los estudios revelan que son los varones los que consumen khat con mayor asiduidad, aunque el dato de mujeres consumidoras puede estar infravalorado, debido a que su uso está más estigmatizado, reduciéndose a un consumo únicamente en la vivienda o en soledad⁽²⁴⁾. Cabe mencionar que el 76 % de los consumidores somalíes inmigrantes en Reino Unido afirman que utilizan más khat tras emigrar que en su país de origen, considerándolo como una vía de escape a las dificultades que supone la migración y una forma de mantener sus tradiciones⁽⁹⁾. La mayoría de las encuestas sugieren que la prevalencia de empleo de otras sustancias psicoactivas, entre las que se incluye el alcohol, entre los consumidores de khat es prácticamente nula, lo que les distingue de otros grupos de usuarios de drogas recreativas en Europa, en los que el policonsumo es la norma⁽⁶⁾.

País/Región	% de población consumidora (Hombre/Mujer) *
Yemen	82/43
Somalia	31
Etiopía	24
Etiopía/Harar	71.5/28.5
Kenia/Noroeste	88
Reino Unido/ Inmigrantes Somalíes	63/17
Reino Unido/ Inm. Somalíes (Londres)	79/76
Arabia Saudí/Jazan	33.1/4.3

Tabla 1: Prevalencia de consumo de khat

*Un único dato representa a ambos géneros

Cultivo e impacto económico en África y Asia.

A lo largo de la historia, el consumo de khat ha sido prácticamente desconocido fuera del Este de África, el Cuerno de África y los países del Sudoeste de la Península Arábiga, donde se ha estado utilizando desde hace siglos y ha arraigado profundamente en la cultura y tradiciones de los habitantes de dichas regiones. La UNODC (United Nations

Office on Drugs and Crime)⁽³⁾ reveló que el área de terreno destinado al cultivo de khat había crecido desde las 800 hectáreas a más de 100.000 entre 1982 y 2012. La ONU calificó este crecimiento como “perjudicial” para los países afectados, entre otros, debido al consumo de agua para mantener las cosechas de khat y al abandono del cultivo de especies destinadas a la alimentación. Pero esta conclusión no refleja la situación de todas las regiones productoras de khat.

Por un lado, en Yemen, expertos y académicos⁽²⁵⁾ avisan de que la plantación intensiva de khat para abastecer la elevada demanda nacional de este producto está disminuyendo las reservas de agua de este desértico país.

Por otro lado, en Etiopía, principal productor de khat en el mundo⁽²⁶⁾, la situación es diferente. Principalmente en la región de Harar, el khat ha adoptado el estatus de cultivo comercial, entendiendo cultivo comercial como cualquier cultivo considerado fácilmente comercializable y que proporciona una rentabilidad asegurada. El 75% de los agricultores dedicados al cultivo de khat afirman que la rentabilidad de sus cosechas fue el principal aliciente para comenzar a plantarlo, convirtiéndose en un bien de extrema importancia para la economía de las empobrecidas zonas rurales del país ⁽²⁶⁾. El khat es una planta resistente a la sequía cuya plantación requiere de poca inversión inicial y que produce de manera continuada una vez alcanza la madurez. Su cultivo no requiere de bueyes destinados al arado del terreno, lo que permite al agricultor invertir en ganado productor de leche como ovejas o cabras. Así, las cosechas de khat generan una gran rentabilidad por unidad de tierra y agua utilizada, habiéndose establecido una relación entre familias de granjeros cultivadores de khat y una mayor estabilidad alimentaria y mejor estado nutricional⁽²⁷⁾.

Respecto al comercio internacional, el khat es un importante artículo de exportación, especialmente para Kenia y Etiopía. En 2013 se estimó que el valor del khat exportado desde Kenia a Reino Unido y Holanda superaba los US\$ 26 millones y los US\$ 19 millones anuales respectivamente. En cuanto a Etiopía, el khat es el tercer producto más exportado del país, reportando unos beneficios de US\$ 271,5 millones, por detrás del café (US\$ 764,4 millones) y del oro (US\$ 578,8 millones), contribuyendo de manera innegable a la economía de uno de los países más pobres del mundo⁽¹⁾.

Una muestra del impacto económico que produce la venta al extranjero de khat desde África fue la ilegalización del khat en Reino Unido en 2013⁽¹⁾. Este hecho desencadenó numerosas reacciones de protesta por parte de los países exportadores, principalmente desde Kenia, donde se calcula que la ilegalización impactó muy negativamente sobre la sostenibilidad económica de más de medio millón de agricultores keniatas⁽²⁸⁾. El Gobierno de Kenia llegó incluso a interponer una demanda judicial al Gobierno Británico, calificando la medida como discriminatoria para las comunidades de somalíes y keniatas distribuidas en Reino Unido⁽²⁹⁾. Más recientemente, el 6 de septiembre de 2016, el gobierno somalí prohibió repentinamente la entrada de khat en el país, siendo de nuevo Kenia el principal país afectado. El 14 de septiembre de 2016, 8 días más tarde, se levantó la prohibición. El khat es un producto ampliamente consumido en Somalia. Tanto es así que la venta de dicho producto proporciona unos beneficios de unos US\$ 400.000 diarios al país. Estas ganancias, sumadas a las obtenidas en Kenia por exportación de khat, hacen que el comercio entre ambos países africanos produzca un beneficio mutuo, tanto para exportadores como para importadores.

Impacto económico en Europa

Reino Unido, seguido de Países Bajos, es el principal país importador de khat en Europa. Datos recogidos en Reino Unido en 2013, previos a la ilegalización del khat en 2014, estiman que 2800 toneladas anuales de khat llegaban al aeropuerto de Heathrow en Londres, facilitado por las conexiones directas de este aeropuerto con Kenia y Etiopía, principales productores de khat. Tanto Holanda como Reino Unido cobraban impuestos aduaneros por los cargamentos de khat antes de su ilegalización, estimándose unos beneficios de £ 2,8 millones anuales en el caso de Reino Unido. Una vez en tierra, una red de distribución transporta el khat hacia las distintas ciudades británicas con colonias de inmigrantes, donde se vende en vehículos o pequeñas tiendas denominadas “khat cafes”, donde los usuarios también quedan para consumirlo. Un consumidor habitual gastaría unas £ 24 semanales en hojas de khat⁽⁶⁾. Desde Reino Unido y Holanda, el khat se distribuye a otros países europeos como Noruega, Suecia o Alemania, con poblaciones de inmigrantes consumidores de khat.

V.IV. Situación legal mundial.

***C.edulis* Forsk y sus alcaloides.**

El khat, la droga obtenida de *Catha edulis* Forsk, no se encuentra bajo control internacional actualmente, a diferencia de sus dos principales principios activos, catinona y (+)-norpseudoefedrina (catina), clasificadas en las Listas I y III de la Convención Única de Estupefacientes de la ONU respectivamente. El khat comenzó a atraer la atención de las agencias reguladoras internacionales tras el incremento en la llegada de inmigrantes, en su mayoría yemeníes, etíopes y somalíes, forzados por la inestabilidad política y económica en sus países de origen, a otras partes del mundo, principalmente Europa. Muchos de estos refugiados llevaron consigo la costumbre de mascar khat, produciéndose así un aumento en las exportaciones de khat fresco y promoviendo el debate sobre su consumo en la vida política y en los medios de comunicación, tanto a nivel de países receptores de inmigrantes como a nivel internacional.

El Comité de Expertos en Drogas de Abuso de la OMS⁽⁹⁾ realizó un informe crítico del khat recomendando que no se clasificara en ninguna de las Listas de Control de Estupefacientes, concluyendo que su capacidad adictiva y de amenaza para la salud pública no eran suficientemente significativas como para requerir de control internacional. Sin embargo, cada país puede optar por someter a cualquier producto a control legislativo nacional.

En Estados Unidos, el khat está incluido en la Lista IV de sustancias estupefacientes, según la Ley de Sustancias Controladas (Controlled Substances Act), elaborada por la FDA (Food and Drug Administration) y la DEA (Drug Enforcement Administration), lista en la que se incluyen productos de bajo poder adictivo y con uso médico aceptado, junto a otras sustancias como el tramadol o las benzodiazepinas. En Canadá, el khat está incluido en la Categoría IV según la Ley de Medicamentos y Sustancias Controladas. Esta clasificación implica que, en ambos países, es ilegal el tráfico y la adquisición de khat a menos que su uso no esté aprobado por un especialista médico, aunque en Canadá la posesión es técnicamente legal⁽³⁰⁾. En Australia era posible importar hasta 5 kg de khat mensual si el individuo estaba en posesión de un permiso de importación especial

concedido por el Servicio de Aduanas Australiano, aunque a partir del 1 de Diciembre de 2013 la entrada de khat en el país se ilegalizó en su totalidad.

En cuanto a Europa, los países que han incluido el khat en la lista de sustancias controladas son Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Islandia, Irlanda, Noruega, Polonia, Rumanía, Suecia, Suiza, Reino Unido y Holanda⁽¹⁰⁾. Las políticas de ilegalización llevadas a cabo en Holanda y Reino Unido conllevaron una especial repercusión, ya que se efectuaron a pesar de que diversas instituciones e investigadores de ambos países^(6,11) recomendaron que la planta no se controlara, coincidiendo con la opinión de la OMS⁽⁹⁾. En el caso de España *Catha edulis* Forsk se encuentra bajo prohibición de venta al público, así como la de sus preparados, por razones de toxicidad, y su uso y comercialización se restringe a la elaboración de especialidades farmacéuticas, fórmulas magistrales y preparados oficinales, sin que exista ninguna de estas presentaciones. Sin embargo, está autorizado su uso como planta ornamental⁽³¹⁾.

Catinonas sintéticas.

En octubre de 2011, el Gobierno de los Estados Unidos añadió la mefedrona, MDPV y metilona a esa Lista I como respuesta a su creciente consumo. Para esquivar el control regulatorio, los preparados que contienen estas catinonas sintéticas se venden como sales de baño, abono para plantas, incienso u otros productos etiquetados como “no aptos para el consumo humano”, aun conteniendo sustancias prohibidas⁽³²⁾. Estos preparados se sintetizan en laboratorios clandestinos y se venden en tiendas físicas (“smart shops” y pequeños establecimientos como gasolineras o tiendas de alimentación) y especialmente a través de Internet, responsable de su rápida difusión⁽³³⁾. Además, los productores de nuevas drogas de abuso, como estrategia para evadir la justicia, lanzan al mercado preparados con nuevas moléculas, análogos de sustancias prohibidas diseñadas para mimetizar sus efectos. La mayoría de estos productos se sintetizan en China y el Sudeste asiático y son distribuidos a través de tiendas online a un precio habitualmente menor al de los estupefacientes clásicos. Desde 2005 y hasta 2014 se han detectado más de 300 drogas de abuso de diseño desconocido hasta entonces⁽³⁴⁾.

V.V. *Catha edulis* Forsk y catinonas. Potencial terapéutico.

El uso de *Catha edulis* Forsk en las regiones del Cuerno de África y Oriente Medio no sólo se ha limitado a la obtención del efecto estimulante derivado de su mascado. Por ejemplo, su empleo para el tratamiento de síntomas depresivos se ha practicado desde tiempos antiguos en la Península Arábiga⁽³⁵⁾. En la cultura tradicional etíope, las hojas procesadas y las raíces del khat se han empleado y se emplean para tratar gripe, tos, gonorrea, asma y otros problemas respiratorios. La raíz aislada también se emplea para tratar el dolor de estómago⁽¹²⁾. Más allá del uso del khat como remedio tradicional, un estudio⁽³⁶⁾ reveló científicamente la actividad antibacteriana de su extracto acuoso frente a patógenos bacterianos bucofaríngeos, iniciando así toda una serie de investigaciones cuyo objetivo es aislar los componentes con acción germicida, elucidar su estructura química, estudiar su mecanismo de acción y valorar su potencial terapéutico práctico. Incluso se ha demostrado que la infusión resultante de las hojas más altas de los brotes de khat, en las que apenas se sintetizan fenetilaminas, proporciona un té de muy elevada actividad antioxidante, neutralizante de radicales libres gracias a su riqueza en flavonoides y ácido ascórbico, y de escaso contenido en alcaloides⁽¹⁵⁾.

Con respecto a las catinonas sintéticas, y a pesar de que desde la síntesis de la metcatinona en 1928 han surgido cientos de análogos, el bupropion es el único derivado catinónico autorizado y de utilidad terapéutica en la actualidad. Está indicado como antidepresivo y como adyuvante en el cese del tabaquismo, debido a su actividad inhibitoria sobre la recaptación de dopamina y noradrenalina. Varias publicaciones han revelado la eficacia de derivados sintéticos del bupropion con mejor espectro terapéutico para la deshabituación tábaquica que éste⁽³⁷⁾. Alguno de dichos análogos, de actividad agonista indirecta sobre receptores dopaminérgicos, incluso ha resultado eficaz para el abordaje de la adicción a la cocaína y metanfetamina en ratones⁽³⁸⁾. Estas investigaciones abren la puerta para una potencial introducción de derivados catinónicos como adyuvantes en terapias de deshabituación a drogas de abuso, siguiendo un régimen de administración clínicamente controlado, al igual que se emplea metadona como producto de sustitución progresiva en el tratamiento de desintoxicación de heroinómanos. El hecho de que estas moléculas sean más activas

modulando los niveles de dopamina que los de noradrenalina les abre un potencial nicho terapéutico en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), en el que el tratamiento farmacológico se basa en el empleo de estimulantes centrales como el metilfenidato y la atomoxetina, cuya farmacodinámica se asemeja en gran medida a la de los derivados del bupropion^(39,40).

VI. CONCLUSIONES

Catha edulis Forsk es una especie vegetal cuya utilización se encuentra muy arraigada en la vida diaria y tradiciones de países del Cuerno de África y la Península Arábiga, tanto por el componente social que envuelve su utilización como por el alto impacto que ocasiona en la economía de estas regiones.

El elevado flujo de inmigrantes procedentes de zonas consumidoras de khat, promovido por situaciones de inestabilidad política y económica, hacia los países occidentales, ha promovido un choque de culturas que ha terminado con la ilegalización del khat en la mayoría de países receptores.

Las ilegalizaciones han causado una disminución drástica en el flujo de exportaciones de khat, repercutiendo de manera directa en la economía de cientos de miles de agricultores para los que su cultivo es la única fuente de ingresos, a la vez que crean un ambiente propicio para la entrada de grupos criminales y exacerban la discriminación racial en los países occidentales.

La variada fitoquímica del khat confiere a la planta actividades promotoras de la salud que lo hacen objeto de futuras investigaciones con el fin de explotar su máximo potencial terapéutico. Las catinonas sintéticas, cuya acción moduladora sobre la transmisión de neurotransmisores ofrece una perspectiva clínica prometedora a la hora de tratar trastornos del sistema nervioso central como las adicciones o el TDAH, merecen ser estudiadas en mayor profundidad.

Mientras que la cuestión de si el khat es una droga de abuso permanece sin contestar, es aconsejable promover campañas divulgativas y educativas entre las comunidades de consumidores de khat, a la vez que se establecen medidas regulatorias y no prohibitivas sobre su utilización, como sucede con el alcohol y el tabaco.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Csete J. European policy on khat: Drug policy lessons not learned. Policy brief. 2014;2.
2. Naciones Unidas. Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas. 1971.
3. Patel NB. "Natural Amphetamine" Khat: A Cultural Tradition or a Drug of Abuse? International Review of Neurobiology. 2015 Jun;120(1):236–51.
4. Pantelis C, Hindler C, Taylor J. Use and abuse of khat (*Catha edulis*): a review of the distribution, pharmacology, side effects and a description of psychosis attributed to khat chewing. Psychol Med. 1989;19:657–8.
5. Lemieux, Li B, al'Absi M, Andrine M. Khat use and appetite: An overview and comparison of amphetamine, khat and cathinone. Journal of Ethnopharmacology. 2015 Feb;160:78–85.
6. ACMD. Khat: A review of its potential harms to the individual and communities in the UK. [Internet]. Advisory Council on the Misuse of Drugs; 2013. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.204>
7. Butters AL. Is Yemen chewing itself to death? Time. 2009 Aug;
8. Bruneton J, Fresno ÁV del. Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas Medicinales. 2º. Acribia; 2015.
9. World Health Organization. Assessment of khat (*Catha edulis* Forsk). 34 th Meeting, Expert Committee on Drug Dependence; 2006.
10. EMCDDA. European Legal Database on Drugs (ELDD). 2016.
11. Pennings EJM, Opperhuizen A, Amsterdam JGC van. Risk assessment of khat use in the Netherlands: A review based on adverse health effects, prevalence, criminal involvement and public order. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2008 Dec;52(3):199–207.
12. Lemessa D. Khat (*Catha edulis*): Botany, Distribution, Cultivation, Usage and Economics in Ethiopia. United Nations Development Programme. 2001 Jun;
13. Szendrei S. The health and socio-economic aspects of khat use: recent progress in khat chemistry report. International Conference on Khat. 1983;
14. Getasetegn M. Chemical composition of *Catha edulis* (khat): a review. Phytochemistry Reviews. 2016 Oct;15(5):907–20.
15. Vinokur Y, Levi A, Feygenberg O, Rodov V. Hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity and content of phenolic compounds in fresh khat leaves (*Catha edulis* Forsk.). Ethnobotanical Leaflets. 2008;12:557–564.
16. Wabe NT. Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (*catha edulis* forsk): a review. Addiction and Health. 2012;3(3–4):137–149.
17. Katz DP, Bhattacharya D, Bhattacharya S, Deruiter J, Clark CR, Suppiramaniam V, et al. Synthetic cathinones: "A khat and mouse game." Toxicology Letters. 2014 Sep;229(2):349–56.
18. Coppola M, Mondola R. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food." Toxicology Letters. 2012 Jun;211(2):144–9.
19. McGraw M, McGraw L. Bath Salts: Not as Harmless as They Sound. Journal of Emergency Nursing. 2012 Nov;38(6):582–8.
20. Nutt D. Perverse effects of the precautionary principle: how banning mephedrone has unexpected implications for pharmaceutical discovery. Therapeutic advances in psychopharmacology. 2011;1(2):35.
21. Hand T. Seizures of Drugs in England and Wales, 2008/2009. Home Office Statistical Bulletin; 2009 p. 20.

22. Majchrzak M, Rojkiewicz M, Celiński R, Kuś P, Sajewicz M. Identification and characterization of new designer drug 4-fluoro-PV9 and α -PHP in the seized materials. *Forensic Toxicology*. 2016 Jan;34(1):115–24.
23. World Health Organization. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008.
24. Griffiths P, Lopez D, Sedefov R, Gallegos A, Hughes B, Noor A, et al. Khat use and monitoring drug use in Europe: The current situation and issues for the future. *Journal of Ethnopharmacology*. 2010 Dec;132(3):578–83.
25. Almas A, Scholz M. Agriculture and Water Resources Crisis in Yemen: Need for Sustainable Agriculture. *Journal of Sustainable Agriculture*. 2008;28.
26. Kandari LS, Yadav HR, Thakur AK, Kandari T. Chat (*Catha edulis*): a socio economic crop in Harar Region, Eastern Ethiopia. *SpringerPlus*. 2014;3(1):1.
27. Feyisa TH, Aune JB. Khat expansion in the Ethiopian highlands: Effects on the farming system in Habro district. *Mountain Research and Development*. 2003;23(2):185–189.
28. Kubania J. How Britain's khat ban devastated an entire Kenyan town. *The Guardian*. 2015 Jun;
29. Kiberenge K, Wright O. Kenya funds lawsuit against Theresa May's ban on herbal stimulant khat". *The Independent*. 2013 Oct;
30. Minister of Justice (Canada). *Controlled Drugs and Substances Act*. 2016.
31. Ministerio de Sanidad y Consumo, España. ORDEN SCO/190/2004, de 28 de enero, por la que se establece la lista de plantas cuya venta al público queda prohibida o restringida por razón de su toxicidad. 2004.
32. Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR. Psychoactive "bath salts": Not so soothing. *European Journal of Pharmacology*. 2013 Jan;698(1–3):1–5.
33. Meyers K, Kaynak Ö, Bresani E, Curtis B, McNamara A, Brownfield K, et al. The availability and depiction of synthetic cathinones (bath salts) on the Internet: Do online suppliers employ features to maximize purchases? *International Journal of Drug Policy*. 2015 Jul;26(7):670–4.
34. Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Medical Weekly [Internet]*. 2015 Jan 14 [cited 2017 Jan 8]; Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2015.14043>
35. Iwu MM. *Handbook of African Medicinal Plants*. CRC Press; 1993.
36. Al-hebshi N, Al-haroni M, Skaug N. In vitro antimicrobial and resistance-modifying activities of aqueous crude khat extracts against oral microorganisms. *Archives of Oral Biology*. 2006 Mar;51(3):183–8.
37. Carroll FI, Blough BE, Mascarella SW, Navarro HA, Eaton JB, Lukas RJ, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Bupropion Analogues as Potential Pharmacotherapies for Smoking Cessation. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010 Mar 11;53(5):2204–14.
38. Blough BE, Carroll FI, Abraham P, Mills AC, Holleman JA, Wolckenhauer SA, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Bupropion Analogues as Potential Pharmacotherapies for Cocaine Addiction. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2009 Nov 12;52(21):6768–81.
39. Bymaster F, Katner J, Nelson D. Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat. *Neuropsychopharmacology*. 2012;27(5):699–711.
40. Heal D, Pierce D. Methylphenidate and its isomers: their role in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder using a transdermal delivery system. *CNS Drugs*. 2006;20(9):713–38.