



Perspectiva toxicológica y terapéutica de plantas usadas para obtener sustancias susceptibles de abuso. Khat y catinonas sintéticas.

Álvaro Narrillos Moraza
Facultad de Farmacia. UCM.
Trabajo de Fin de Grado 02/2017



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**.
- El **principal principio activo** responsable de esta actividad es la **catinona**, extraída durante la masticación de hojas y tallos frescos.
- *C. edulis* crece de forma natural ocupando un gran área que **abarca desde Yemen hasta Madagascar**.
- Su utilización constituye una práctica tradicional muy antigua que **acompaña a diferentes acontecimientos** y contribuye a estrechar lazos sociales, lo que le hace poseer un **innegable valor cultural** para las poblaciones que lo utilizan.



OBJETIVOS

- Profundizar en el estudio de la **composición química** de *C.edulis*.
- Conocer la **situación socioeconómica y legal** del khat en la sociedad actual.
- Analizar el empleo de **catinonas sintéticas** como nuevas drogas de diseño.
- Estudiar el perfil terapéutico de *C.edulis* y de las **catinonas sintéticas**.

MATERIALES Y MÉTODOS

Revisión bibliográfica, utilizando como fuente los siguientes recursos:

- Motores de búsqueda: **PubMed (NLM)** y **ResearchGate**.
- Páginas oficiales: **OMS, EMCDDA** y **ONU**.
- **Resoluciones oficiales** emitidas por los **Gobiernos** de los países afectados.
- Libros: *Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales* de Jean Brunetton.

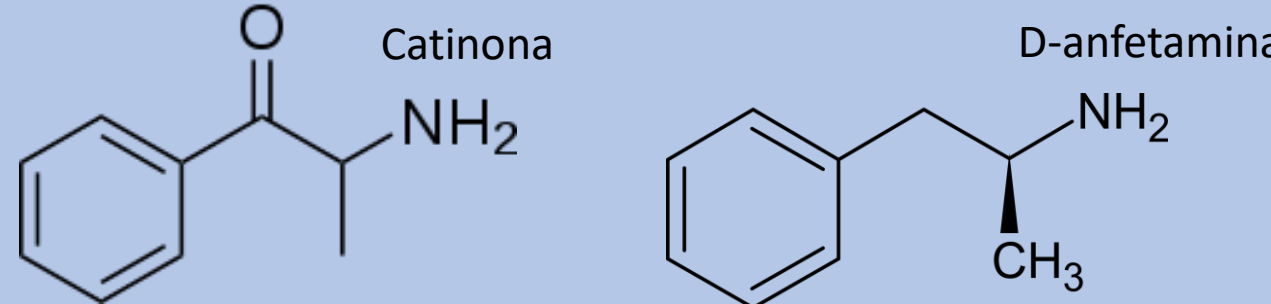
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Composición Química



CATINONA “anfetamina natural”

- **β-ceto análogo de la amfetamina**



- **Mecanismo de acción:**

- ↑ de liberación NA, DA > 5-HT
- ↓ de recaptación NA, DA > 5-HT
- Inhibidor de MAO

- **Norpseudoefedrina y Norefedrina.**

EFFECTOS DEL MASCADO DE KHAT

- **Acción simpaticomimética** a nivel:

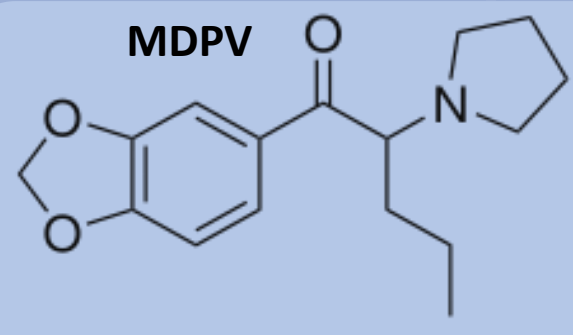
1. **Central:** euforia, ↑ de energía, agudeza intelectual, anorexia.
2. **Periférico:** midriasis, hipertermia, taquicardia, arritmias.

- **Efectos empiezan tras 1 h.** mascando khat y **duran 3 h.**

TOXICOLOGÍA

- ↑ incidencia de infarto de miocardio tras consumo prolongado.
- ↑ síntomas de psicosis en sujetos vulnerables, insomnio.
- Moderada dependencia psíquica (↓ que cocaína y amfetaminas).
- No induce dependencia física ni tolerancia.

Catinonas Sintéticas



- Derivados con estructura de **β-cetofenetilamina**.
- Imitan el **efecto de la catinona natural**, presentando **mayor estabilidad**.
- **Vías de administración:** oral (polvo, cristales, pastillas) e **inhalada**.
- **Mecanismo de acción:**
 - ↑ de liberación de NA, DA y 5-HT
 - Bloqueo de la recaptación de NA, DA y 5-HT
- **Presentación (“Sales de baño”):**
 - Alternativas legales a drogas ilícitas.
 - Catinonas o Catinonas + Adulterantes.
 - Venta en smart-shops, pequeños establecimientos e **INTERNET**.



Cultivo y Prevalencia

- Las principales plantaciones de khat se sitúan en **Etiopía, Yemen y Kenia**.
- **Etiopía es el principal productor de khat en el mundo.**
 - Facilidad y rentabilidad de cultivo → Facilita su expansión.
 - Asociación: Cultivo de khat ↔ Mejor estado nutricional.
- **↑↑ en la inmigración procedente de estos países, llevando consigo el hábito del consumo de khat a occidente.**
 - Destaca la población de inmigrantes somalíes en Reino Unido

País/Región	% Población consumidora (♂/♀)
Yemen	82/43
Somalia	31
Etiopía/Harar	71,5/28,5
Kenia/Noroeste	88
Reino Unido/Inmigrantes Somalíes	63/17
Reino Unido/Inmig. Somalíes (Londres)	79/76
Arabia Saudí/Jazan	33,1/4,3

Tabla 1. Prevalencia de consumo de khat

Impacto Económico

África

- **3º producto más exportado en Etiopía** → US\$ 271,5 mill. anuales.
- **Exportación en Kenia** → US\$ 26 mill. (Reino Unido) + US\$ 19 mill. (Países Bajos)
- **Venta de khat en Somalia** → US\$ 400.000 diarios.

Europa

- **Reino Unido y Holanda** → principales puertas de entrada en Europa.
UK → 2800 toneladas de khat anuales = £ 2,8 mill. anuales en impuestos aduaneros.

Situación legal

- **Khat** → no se encuentra bajo control internacional (OMS no lo recomendó).
 - Prohibido en: EEUU y Canadá (Lista IV), Países Bajos, Reino Unido, Alemania, Francia...
- **Catinona y norpseudoefedrina** → Listas I y III Convención Única de Estupefacientes (1971)
- **Catinonas sintéticas:** mefedrona, metilona y MDPV → Lista I (2011)
 - **Empaquetado discreto** + constante **modificación química** → eludir control legislativo.

Potencial terapéutico

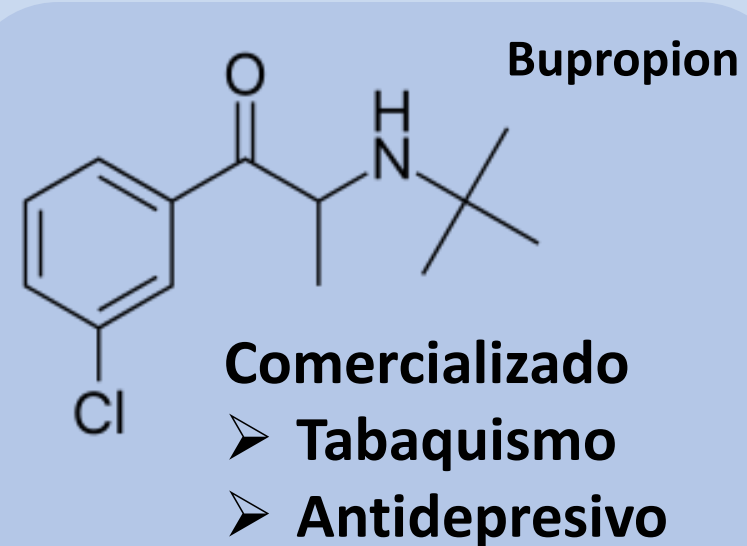
1. Khat

- Tradicionalmente → gripe, tos, gonorrea, asma y otros problemas respiratorios.
- Estudios revelan:

☐ **Extracto hidrofílico** → **propiedades antibacterianas** frente bacterias bucofaríngeas.

☐ **Té de hojas altas** → \uparrow [flavonoides y Vit. C] = \uparrow **capacidad ANTIOXIDANTE**
 \downarrow Fracción alcaloídica = \downarrow **efectos anfetamínicos**

2. Catinonas sintéticas



\leftarrow \uparrow Niveles de DA y NA \rightarrow potencial terapéutico \rightarrow

- **Depresión**
- **Adicciones**
- **TDAH**

CONCLUSIONES

- **Uso de *C.edulis*** → muy arraigado en la cultura tradicional y vida diaria de habitantes de países del Cuerno de África y la Península Arábiga.
- **Aumento de inmigración desde esas zonas** → reacciones por parte de Gobiernos occidentales y Organizaciones Internacionales.
- **Persecución y prohibición han resultado contraproducentes** → fomentar creación de campañas divulgativas y educativas acerca de su consumo.
- **Necesidad de un estudio más en profundidad sobre las potenciales propiedades terapéuticas del khat y de las catinonas sintéticas.**

BIBLIOGRAFÍA* *Resto de citas quedan recogidas en la memoria

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. 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.
5. 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. criminal involvement and public order. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2008 Dec;52(3):199–207.
6. Brunetton J, Fresno AV del. Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas Medicinales. 2º. Acribia; 2015.
7. World Health Organization. Assessment of khat (Catha edulis Forsk). 34 th Meeting, Expert Committee on Drug Dependence; 2006.
8. EMCDDA. European Legal Database on Drugs (ELDD). 2016.
9. 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.
10. Lemessa D. Khat (Catha edulis): Botany, Distribution, Cultivation, Usage and Economics in Ethiopia. United Nations Development Programme. 2001 Jun;
11. Szendrei S. The health and socio-economic aspects of khat use: recent progress in khat chemistry report. International Conference on Khat. 1983
12. Getasetegn M. Chemical composition of Catha edulis (khat): a review. Phytochemistry Reviews. 2016 Oct;15(5):907–20.
13. 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.
14. Wabe NT. Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (catha edulis forsk): a review. Addiction and Health. 2012;3(3–4):137–149.
15. Katz DP, Bhattacharya D, Bhattacharya S, Deruiter J, Clark CR. Synthetic cathinones: “A khat and mouse game.” Toxicology Letters. 2014 Sep;229(2):349–56.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.