



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
NUEVAS DROGAS DE ABUSO. LAS  
CATINONAS SINTÉTICAS (“SALES DE BAÑO”)**

Autor: Javier Carrasco Blanco

Tutor: José A. Guerra Guirao

Convocatoria: Junio

## Tabla de contenido

RESÚMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Farmacología de las adicciones (drogodependencia).....	3
1.2. Drogas psicotrópicas.....	5
1.2.1. Cocaína.....	5
1.2.2. Anfetaminas.....	6
1.3. Nuevas drogas de abuso.....	6
1.3.1. Catinonas sintéticas.....	7
1.3.2. Cannabinoides sintéticos.....	7
1.3.3. Krokodil.....	8
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
3.1. Kath (Catha edulis).....	9
3.2. Catinonas sintéticas (“Sales de baño”).....	10
3.3. Farmacocinética.....	12
3.4. Farmacodinamia: Mecanismo de acción.....	13
3.5. Efectos del consumo de las catinonas.....	15
3.6. Forma y patrones de consumo.....	16
3.7. Tratamiento de las intoxicaciones.....	18
4. CONCLUSIÓN.....	19
5. BIBLIOGRAFÍA.....	20

## RESÚMEN

Existen en la actualidad una amplia gama de drogas, que generalmente son sustancias ilegales usadas por sus propiedades recreativas, creadas a partir de otras drogas ya conocidas anteriormente y que, usando diversas estrategias a la hora de su comercialización, se han puesto en circulación evadiendo controles y convirtiéndose en “legales”. Sustancias como las catinonas sintéticas, los cannabinoides sintéticos, krokodil se comercializan sin restricción debido a vacíos legales. Las catinonas sintéticas son el grupo más común de compuestos psicoactivos, derivados la planta *Catha edulis* que se comercializan como “sales de baño” tanto en tiendas como a través de internet. Su acción se basa en dos mecanismos implicados: Bloqueo de la recaptación del transportador y elevación de la liberación presináptica provocando síntomas excitatorios tales como: agitación psicomotora, automatismos, parkinsonismo, temblores, taquicardia, dolor torácico, cambios en el segmento S-T, hipertensión, hipertermia, midriasis, psicosis paranoide, depresión, ataques de pánico, entre otros. Presenta varios patrones de consumo principalmente de forma esnifada. Su tratamiento es parecido al de la intoxicación por MDMA, mediante el uso de benzodiazepinas y tratamientos de soporte.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Farmacología de las adicciones (drogodependencia)

La drogodependencia es el estado del ser humano en el que el consumo de droga se convierte en compulsivo, transformándose en una prioridad con respecto a otras necesidades, a menudo consecuencias gravemente adversas.

La dependencia se convierte en problema cuando:

- El deseo de droga se hace tan persistente que domina y condiciona el estilo de vida del individuo, perjudicando su calidad de vida.
- El hábito en sí mismo perjudica realmente al individuo o a la comunidad.

El rasgo común a los diferentes tipos de fármacos psicoactivos que son adictivos es que producen una experiencia de recompensa. Virtualmente, todas las drogas estudiadas hasta la fecha (opioides, alcohol, tabaco, anfetaminas, cocaína, etc.) que generan dependencia activan la vía de la recompensa (vía dopaminérgica mesolímbica). Aunque para algunas de estas drogas los principales lugares de acción pueden situarse en localizaciones no cerebrales, todas ellas incrementan la concentración extracelular de dopamina en el núcleo accumbens donde finaliza la vía dopaminérgica mesolímbica. Considerando que esta liberación de dopamina puede reforzarse por otros estímulos

naturales (comida, nutrición, agua, actividad sexual, etc.) podríamos llegar a la conclusión de que la función de estas drogas en los circuitos de recompensa es activar, o sobreactivar, el sistema de percepción del placer del organismo.

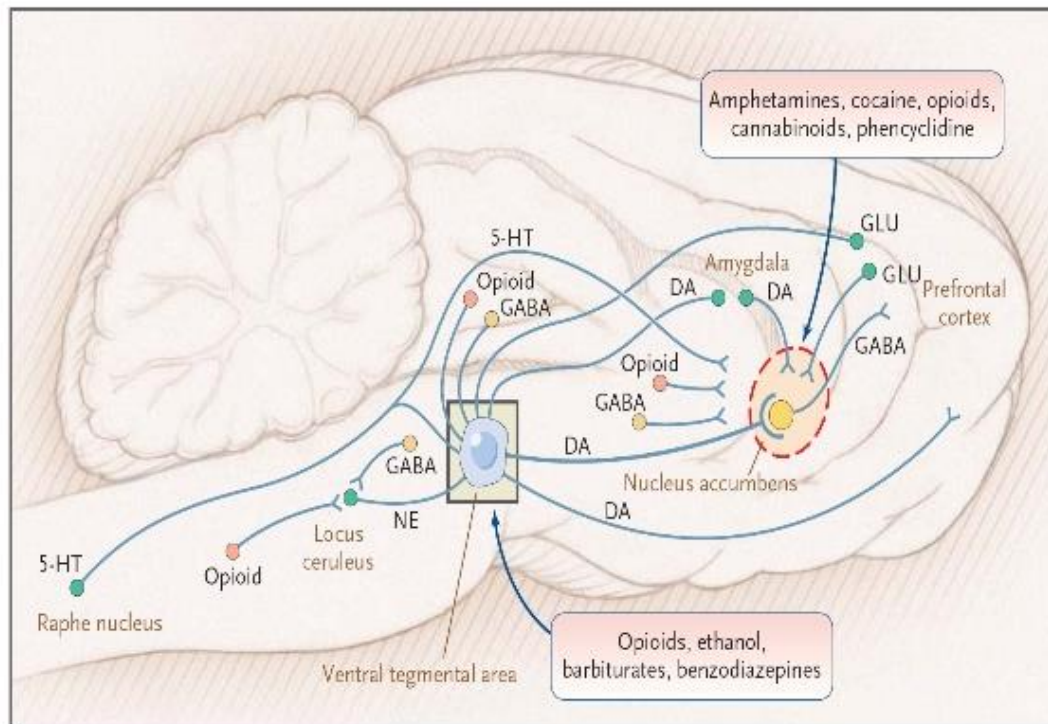


Figura 1. Circuito de recompensa cerebral y donde actuarían las distintas sustancias de abuso.

Al haber experimentado los efectos de recompensa de una droga, es probable que un individuo desee repetir la experiencia, esto genera un fuerte deseo de volver a consumir la droga de nuevo para volver a experimentar sus efectos (dependencia psicológica). Por otro lado se contempla la dependencia física, la cual se caracteriza por un síndrome de abstinencia, por el que con el cese de la administración de la droga o la administración de un antagonista de la misma generan una serie de efectos fisiológicos adversos experimentados a lo largo de un periodo de días o semanas. La dependencia física es menos importante con respecto a la conducta de búsqueda compulsiva de droga, que la dependencia psicológica. Esta dependencia física puede influir en el impulso de consumir, pero no es un factor fundamental a largo plazo.<sup>1</sup>

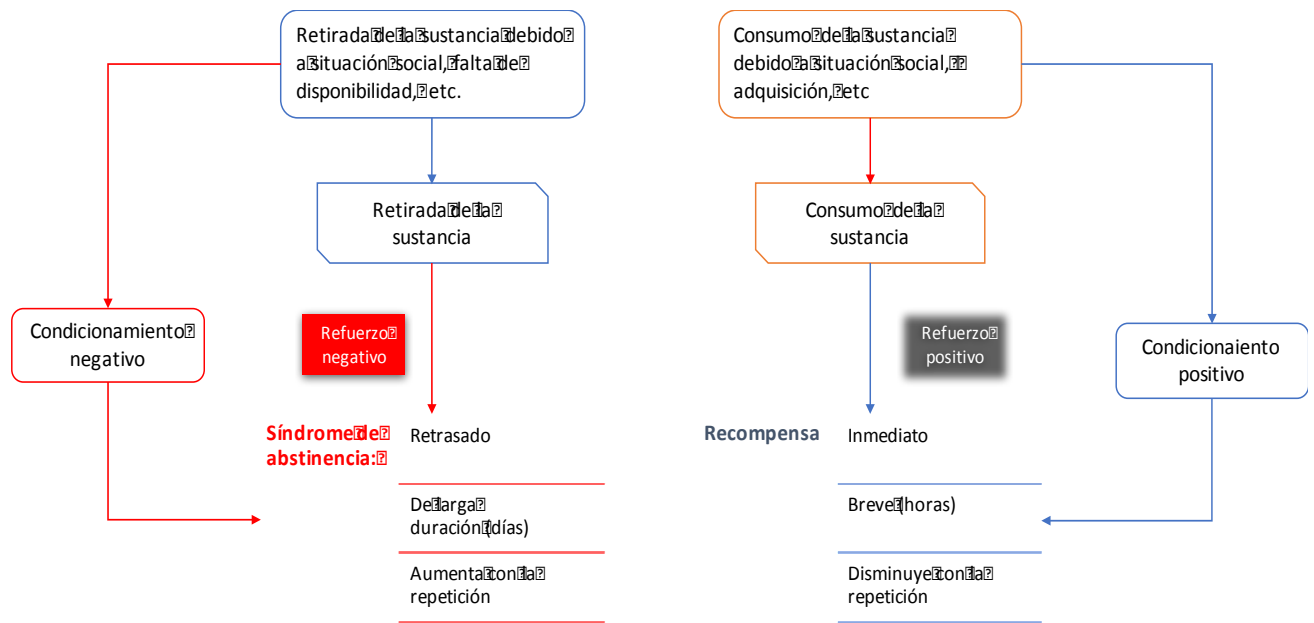


Figura 2. Esquema de los procesos de dependencia y síndrome de abstinencia

## 1.2. Drogas psicotrópicas

Los psicotrópicos son medicamentos, que actúan sobre el sistema nervioso central, modificando el comportamiento y el estado de conciencia. Algunos ejemplos son la cocaína y las anfetaminas.

### 1.2.1. Cocaína

La cocaína es una sustancia originaria de Bolivia y Perú, donde en época preinca los indios la usaban masticando la hoja de la planta *Erythroxylon Coca* para aliviar la fatiga y el hambre. En Europa tuvo varios usos como cura de depresión y la dependencia debida a opiáceos y alcohol o como anestésico local. Finalmente acabó siendo usada como droga de abuso por sus efectos euforizantes, excitación e hiperactividad.

Los compuestos responsables de sus efectos son la benzoilmetilecgonina la cual se metaboliza a benzoilecgonina y ecgonina metil éster por enzimas hepáticas e hidrólisis no enzimática. Al mezclarlo con alcohol puede generarse cocaetileno compuesto que propicia efectos adversos como el infarto de miocardio.

Sus efectos excitatorios del SNC y del SNS son debidos al bloqueo en la recaptación de catecolaminas endógenas. En una intoxicación el paciente se encuentra eufórico, inquieto y logorreico, en intoxicaciones más graves se presenta agitación psicomotora, actitud agresiva, convulsiones e incluso coma. Los efectos simpaticomiméticos más marcados son sudoración profusa, dilatación pupilar, taquicardia e hipertensión. Puede haber muertes por algunas causas como fallo respiratorio, infarto de miocardio, isquemia cerebral o la hiperpirexia.

### 1.2.2. Anfetaminas

Las indicaciones terapéuticas originales de las anfetaminas se centraban en las alteraciones de déficit de la atención de los niños hiperquinéticos, narcolepsia y obesidad refractaria en adultos.

Su acción se basa en la estimulación del SNC por liberación de catecolaminas endógenas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) a nivel de los espacios intersinápticos y por inhibición de su recaptación. Presentan una gran amplitud de efectos como midriasis, taquicardia, taquipnea, infarto de miocardio, fasciculaciones, logorrea, insomnio, anorexia, hiperpirexia, alucinaciones, incluso convulsiones, coma y hemorragia cerebral. Presenta tolerancia para algunos efectos (euforia y anorexia) lo que hace necesario aumentar la dosis para conseguir los mismos.

Existen bastantes análogos como el MDA, el MDMA (Metilación de MDA), STP, 4-MTA con efectos alucinógenos y simpaticomiméticos.<sup>2</sup>

### 1.3. Nuevas drogas de abuso

Las llamadas nuevas drogas o nuevas sustancias psicoactivas, debido a la ausencia de un marco regulatorio, se ostentan como “legales” con estrategias de venta agresivas y engañosas. Estas sustancias han visto aumentada su proliferación en diferentes países y se sintetizan continuamente, tienen nombres químicos complicados y estrategias de venta que han evadido controles legales y sanitarios, lo que representan un reto para los profesionales de las adicciones. Además hay una baja percepción de riesgo que conllevan<sup>3</sup>.

En el diseño de las nuevas drogas, el objetivo es obtener compuestos adictivos sin importar sus posibles efectos tóxicos, al contrario que en la síntesis de medicamentos convencionales. En muchas ocasiones, la materia prima de muchas de estas moléculas son sustancias que en el momento de ser sintetizada no reunieron las condiciones necesarias de seguridad en estudios preclínicos o clínicos. Además se intenta que las nuevas drogas sean más potentes, eficaces y rápidas que las que pretenden mimetizar. Debido a esto, muchas catinonas y cannabinoides sintéticos tienen efectos psicoactivos y toxicidad mayores que las anfetaminas, la cocaína o la marihuana.

En el caso de las nuevas drogas, la Unión Europea ha instaurado un sistema de alerta epidemiológica desde 2005 a partir de decomisos anuales en 28 países, reportes de casos de intoxicación y muerte, datos de agencias encargadas de la aplicación de la ley, análisis de páginas de internet y encuestas locales. Los datos más recientes de la Unión Europea indican que hay más de 450 nuevas sustancias psicoactivas. De ellas, 101 se detectaron por primera

vez en 2014. Alrededor de 70% de las sustancias decomisadas fueron catinonas y cannabinoides sintéticos y la cantidad de nuevas drogas decomisadas en 2014 fue siete veces mayor que en 2008. En octubre del 2011, la Administración para el Control de los Estupefacientes (DEA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos colocó tres catinonas sintéticas comunes bajo prohibición de emergencia en espera de realizar más investigaciones sobre las mismas. En julio del 2012, el Presidente Obama firmó la legislación haciendo permanentemente ilegales a dos de estas catinonas, la mefedrona y la MDPV, junto con varias drogas sintéticas adicionales que a menudo se venden como sustitutos de la marihuana ("Spice").

En los últimos años, se han registrado casos de sujetos que acudían a urgencias con síntomas similares a los de una intoxicación por drogas. Se fueron viendo cuadros de intoxicación identificables para sustancias que los consumidores denominaban “sales de baño”, “mezclas herbales” o drogas “legales”, pero la información todavía está incompleta. Lo nuevo no siempre se refiere a la síntesis, sino al hecho de que sólo recientemente se encuentran disponibles a la venta, ya que compuestos como la desomorfina se conoce desde la década de 1930; la catinona se aisló en 1975 y muchos cannabinoides sintéticos se diseñaron con fines de investigación en las últimas décadas del siglo pasado.

Se pueden clasificar a las nuevas sustancias psicoactivas por el grupo químico. La mayoría son catinonas y cannabinoides sintéticos; En menor proporción, también circulan opioides, benzodiazepinas, piperazinas, y otros compuestos de plantas psicoactivas.

#### 1.3.1. Catinonas sintéticas

Las catinonas sintéticas son estimulantes derivados de precursores anfetamínicos. Se etiquetan con “no apto para el consumo humano”, “sales de baño”, “alimento para plantas”, “removedores de manchas”, “limpiadores de joyas” evitan las regulaciones legales relacionadas con su venta y distribución. El nombre de catinonas sintéticas se debe a uno de los alcaloides de la planta del khat (*Catha edulis*). En general producen euforia, incremento en el estado de alerta, taquicardia, hipertensión, alucinaciones e hipertermia. Además de infarto al miocardio, falla renal, conducta violenta e ideación suicida.

#### 1.3.2. Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides sintéticos se venden como si fueran inciensos, productos de aromaterapia o mezclas herbales similares a condimentos con nombres como “K2” o “potpourri”, pero se les conoce genéricamente como spice (especias, en inglés). En general, los paquetes de venta son bolsas resellables o latas que tienen la leyenda “no apto para consumo humano”. Estos compuestos no se extraen de la planta *Cannabis sativa*, ni son marihuana sintética. Son moléculas más potentes que el  $\Delta$ -9-tetra-hidrocannabinol. Los efectos fisiológicos de los cannabinoides sintéticos pueden ir desde náuseas, ardor de ojos y boca seca, hasta agitación

severa, aumento significativo de la presión arterial y frecuencia cardiaca, sudoración, convulsiones, infarto y falla renal.

### 1.3.3. Krokodil

El principio activo del preparado que se conoce con el nombre de krokodil (o crocodil) es la desomorfinina, un opiáceo con efectos parecidos a los de la morfina y la heroína. La desomorfinina se sintetiza de manera casera a partir de la codeína, un opiáceo débil que se vende en diversos productos para quitar la tos.

## 2. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre las nuevas drogas de abuso, más en concreto, sobre las catinonas sintéticas también denominadas “sales de baño”.

Se ha procedido a la búsqueda de información en diferentes fuentes bibliográficas para conocer diversos aspectos de dicha droga tales como planta de procedencia, farmacocinética, farmacodinamia y mecanismo de acción, los efectos del consumo de catinonas, tanto agudos como crónicos, epidemiología, formas y patrones de consumo y el posible tratamiento a las intoxicaciones.

Para la búsqueda bibliográfica inicial se han utilizado bases de datos bibliográficas como MEDLINE, Scopus, etc... introduciendo los siguientes criterios de búsqueda:

- CathaEdulis
- Cathinone
- Synthetic cathinone
- Pharmacology
- Pharmacokinetics
- Pharmacodynamics
- Acute toxicity
- Chronic toxicity
- Addictions
- Psychoestimulant....

Y sus correspondientes términos en castellano para buscar en motores de búsqueda bibliográficos como MEDES y Google Académico.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Kath (*Catha edulis*)

La planta del khat se descubrió durante una expedición a Egipto y Yemen entre 1761 y 1763 por el botánico suizo Peter Forskal. En 1887, se identificó a un primer alcaloide al que llamaron catina. Casi 100 años después, en 1975, se aisló a la catinona que es el principal responsable de los efectos psicoactivos de la planta. El Khat (*Catha edulis* F.) se ha consumido durante siglos por las personas que viven alrededor del cuerno de África, el este de África y Oriente Medio. La catinona, además de ser el precursor de la catina, es entre siete y 10 veces más potente que este compuesto. Los niveles de catinona presentes en la planta van decayendo a partir de que la hoja se corta, mientras que la concentración de catina permanece constante; esta diferencia explica por qué los usuarios prefieren las hojas frescas. La catinona es el principal alcaloide psicoactivo de las hojas frescas de dicha planta y tiene el mismo efecto indirecto simpaticomimético que la anfetamina. Por lo tanto, la catinona puede ser llamado, como la cata, el “anfetamina natural”. Es un arbusto de hoja perenne dicotiledónea de la familia *Celastraceae*. El árbol de la cata tiene un tronco delgado y corteza blanca. En Yemen, los árboles van de 1 a 10 m de altura, mientras que en tierras altas de Etiopía que pueden alcanzar alturas de 18 m.<sup>4</sup>

La catinona ((S) -2-amino-1-fenil-1-propanona) es un análogo de beta-cetona análogo de anfetamina encontrado en las hojas de la planta *Catha edulis* (Khat). Masticar hojas de esta planta produce efectos estimulantes es popular en ciertos Países del Oriente Medio, en particular Yemen. La catinona se encuentra en las hojas de las plantas sólo cuando están frescas, por esto dichas hojas se mastican solo unos pocos días después de la cosecha. La catinona efectos simpaticomiméticos, incluyendo taquicardia e hipertensión, así como efectos psicoactivos, euforia, mayor agudeza mental. La masticación de esta hoja se ha relacionado con mayor riesgo de infarto de miocardio, miocardiopatía dilatada y úlceras duodenales.<sup>5</sup>

El uso de khat se ha limitado tradicionalmente a las regiones donde se cultiva la cata. En los últimos años, sin embargo, la importancia económica y el consumo de hojas de khat han aumentado de manera espectacular apliándose a EE.UU., Reino Unido y otros países europeos. El hábito de masticar khat se limita principalmente a los habitantes de los países de África del Este y del Sur-Oeste Saudita.

Los constituyentes del khat varían con la ubicación geográfica de la planta. Hojas frescas de cata contiene alcaloides del tipo fenilalquilamina (fracción básica) conocido como khataminas, más de 14 alcaloides de la sesquiterpeno de tipo poliéster conocido como

cathedulinas y gran cantidad de polifenoles (incluyendo taninos y glucósidos flavonoides) entre otros.<sup>4</sup>

### 3.2. Catinonas sintéticas (“Sales de baño”)

El término "sales de baño" se refiere a una clase nueva de drogas que contienen una o más sustancias químicas sintéticas relacionadas con la catinona, un estimulante parecido a la anfetamina que se encuentra normalmente en la planta del khat.<sup>6</sup>

Las catinonas sintéticas son el grupo más común de compuestos psicoactivos (junto con las piperazinas), que se comercializan como “sales de baño” tanto en tiendas como a través de internet.<sup>7</sup>

Cuando las sales de baño surgieron a finales de la última década, se volvieron populares rápidamente en los Estados Unidos y en Europa como “drogas legales”. Aunque la nueva ley también prohíbe la venta de “análogos” químicamente similares a las drogas mencionadas, es predecible que los fabricantes respondan creando nuevas drogas lo suficientemente diferentes a las sustancias prohibidas como para evadir esta restricción legal.

Desde el punto de vista químico, la catinona es un análogo natural de la anfetamina, ya que tiene una estructura química parecida, diferenciándose en el grupo ceto ubicado en el carbono beta de la cadena unida al grupo fenilo. Se conocen como  $\beta$ -ceto-anfetaminas o  $\beta$ -ceto-fenil-alquil-aminas. Las catinonas sintéticas tienen pequeñas modificaciones en los sustituyentes de la molécula base. No es sencillo identificar de manera individual a las catinonas, debido a las variaciones en su estructura, que continuamente surgen a la venta, por lo que sus efectos se manejan de manera genérica. Se conoce un poco más de la mefedrona, la metilona y la metilen-dioxi-piro-valerona (MDVP) ya que son las que con más frecuencia se han identificado en los casos de ingresos hospitalarios por consumo de “sales de baño”. La columna vertebral de la mefedrona, la MDPV y la metilona es la feniletilamina. La semejanza estructural entre las catinonas sintéticas y otros estimulantes en muchos sentidos representa una función compartida. A pesar de las analogías estructurales y funcionales con otros estimulantes, las catinonas sintéticas tienen muchas diferencias y deben ser consideradas una familia única de compuestos.

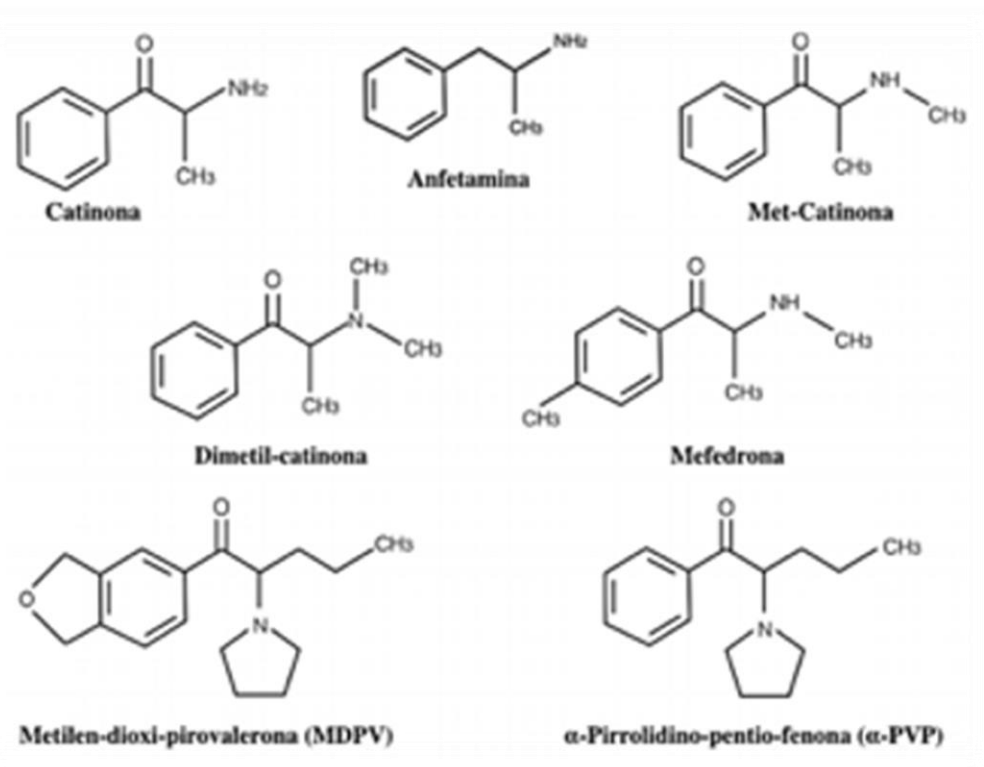


Figura 3. Estructura de algunas catinonas sintéticas y otras drogas psicoestimulantes.

La **mefedrona**, también llamada 4-metil-met-catinona o M-CAT, fue de las primeras drogas sintéticas que aparecieron en el mercado a mediados de la década pasada. Se comercializa en forma de polvo blanco o marrón. La dosis varía en función de la vía de administración, pero en general oscila entre 0.5-1 g. Sus efectos agudos duran entre dos y cinco horas e incluyen el aumento de la actividad simpática, experimentándose euforia, incremento del estado de alerta y aumento transitorio de la empatía y la libido. Los efectos adversos incluyen paranoia, ataques de pánico, alucinaciones, insomnio, deterioro de los procesos cognitivos e ideación suicida. Se ha descrito que 48 horas después del consumo se experimenta una fase de descenso que se describe como física y mentalmente dolorosa, con problemas de concentración, cansancio, ansiedad, palpitaciones, dolor de cabeza y una sensación similar a descargas eléctricas.

La **metilcatinona** (3,4-metilen-dioxi-N-metil-catinona) es un análogo estructural de la MDMA o éxtasis, una droga de diseño conocida desde hace tiempo que actúa estimulando al sistema nervioso. Algunos de los efectos característicos comunes a la metilona y a la MDMA son el aumento significativo de la temperatura corporal y bruxismo (mantener apretadas las mandíbulas). El mecanismo de acción de la metilona no está completamente caracterizado, pero se piensa que es similar al de la MDMA; es decir, una liberación indirecta de serotonina, dopamina y noradrenalina.

En algunas regiones de Estados Unidos ha aumentado recientemente el número de ingresos hospitalarios a causa del consumo de una droga conocida como “flakka”. Se trata de una

catinona sintética derivada de la **MDPV**. Su nombre químico es  $\alpha$ -pirrolidina-pentiofenona ( $\alpha$ -PVP). En un estudio reciente se ha visto que la MDPV y la  $\alpha$ -PVP comparten algunos efectos estimulantes en animales de laboratorio como un aumento significativo de la actividad motriz y la temperatura corporal. Sin embargo, la experiencia sugiere que los efectos de la “flakka” en humanos son más severos que los de la MDPV, con episodios significativos de agresividad y paranoia acompañados por delirios, alucinaciones y despliegues de fuerza física. También es frecuente que en la intoxicación se presenten tics y convulsiones.<sup>5</sup>

Los efectos alucinógenos que con frecuencia se reportan en los usuarios de las sales de baño son similares a los de otras drogas como la LSD o la MDMA que elevan los niveles de la serotonina, otro neurotransmisor. Las catinonas sintéticas (especialmente la mefedrona) se usan por razones sociales y económicas, además de sus propiedades estimulantes y alucinógenas. Análisis reciente de los efectos de la mefedrona y la metilona en ratas demostró que estas drogas aumentan los niveles de serotonina de una manera similar a la MDMA sirviendo a menudo como un reemplazo del mismo o de la cocaína y las anfetaminas.<sup>6</sup>

La mayor parte de las catinonas sintéticas se producen en China y países limítrofes del Sudeste Asiático, desde donde se transportan en forma de polvo a los distribuidores para ser comprimidas o adulteradas antes de su venta. Los productores y vendedores afirman ofrecer a los consumidores catinonas sintéticas con más del 99% de pureza. Sin embargo, los análisis de los productos incautados y comprados han demostrado una pureza de alrededor del 95%, con adulterantes como la benzocaína, lidocaína, cafeína, piperazinas y paracetamol.<sup>7</sup>

### 3.3. Farmacocinética

Aunque el uso de sal de baño es común, hay muy poca información de la farmacocinética de los compuestos. Sin embargo, como muchos de los compuestos derivados de la catinona, la influencia el grupo carbonilo en la farmacocinética puede verse comparando la catinona con la metanfetamina. Después de una dosis, la catinona alcanza una concentración plasmática máxima en aproximadamente 1 h, en comparación con aproximadamente 4 h para metanfetamina. La catinona tiene una vida media más corta que la metanfetamina, probablemente debido a su conversión a isómeros efedrina a través de la reducción por enzimas no identificadas. Obsérvese que la reducción del grupo carbonilo de la catinona a efedrina, reduce la potencia de las acciones inhibitorias de la recaptura en los sistemas de recaptación de noradrenalina, dopamina y serotonina.

Los datos disponibles sobre las piperazinas indican que tienen vidas medias de aproximadamente 4-5 h, similar al de la metanfetamina. Sobre la base de las pruebas actuales, se puede concluir que los efectos de las catinonas y piperazinas se espera que sean más cortos que los de las metanfetaminas debido a sus vidas medias más cortas.<sup>8</sup>

### 3.4. Farmacodinamia: Mecanismo de acción

Se han publicado muy pocos estudios clínicos que hayan evaluado la farmacología, toxicología o efectos fisiológicos del abuso de las catinonas sintéticas. Dada su estrecha similitud estructural con metcatinona, la MDMA y otras anfetaminas, las catinonas sintéticas se creía que podían actuar como estimulantes de los sistemas monoaminérgicos centrales. De hecho, la evidencia preclínica reciente indica que la alteración de los sistemas centrales y periféricos de las monoaminas son un mecanismo primario de acción de las catinonas sintéticas.

Hay dos mecanismos implicados: Bloqueo de la recaptación del transportador y elevación de la liberación presináptica. El transportador de la dopamina (DAT) y de la serotonina (SERT) regula la cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica. La pérdida de la función del transportador se ha relacionado con los efectos agudos y con las deficiencias a largo plazo en los sistemas de la dopamina (DA) y serotonina (5-HT) tras la exposición a niveles tóxicos de estimulantes, principalmente a las anfetaminas.

Además, la liberación de monoaminas se puede producir a partir de una mayor liberación de la vesícula presináptica, impulsado por la entrada presináptica de otros neurotransmisores tales como los sistemas colinérgicos o glutamatérgicos. Grandes dosis repetidas de mefedrona (10 o 25 mg / kg / inyección subcutánea, 4 inyecciones a intervalos de 2 horas), que imitan los patrones observados en el consumo humano de atracón, reducen la DAT y la SERT en aproximadamente un 20% dentro del cuerpo estriado de rata una hora después de la última inyección. Múltiples dosis más pequeñas (1 o 3 mg / kg / inyección subcutánea, 4 inyecciones a intervalos de 2 horas) de mefedrona no tienen ningún efecto sobre la DAT o la función SERT dentro de este mismo período de tiempo. A corto plazo, la pérdida de la función DAT y SERT se asocian con una neurotoxicidad dopaminérgica y serotoninérgica tras la exposición a otros estimulantes.<sup>7</sup>

La metanfetamina, mefedrona y otros sustratos DAT inducen una corriente de despolarización en las células en reposo (-60 mV), actuando así como excitadores. El MDPV por otro lado actúa como bloqueador. De esta manera los sustratos y los bloqueadores promueven un aumento de estos neurotransmisores excitadores, cada uno por un mecanismo distinto.

Además de los efectos químicos propuestos de la metanfetamina y la mefedrona, estos fármacos tienen un efecto electrofisiológico que podría promover liberación de neurotransmisores. Sin embargo, el MDPV estructuralmente análogo, induce una corriente hiperpolarizante hacia afuera en condiciones similares y por lo tanto actuando como un inhibidor. En este sentido el MDPV es similar a la cocaína.

Dos componentes potenciales de sales de baño, como la mefedrona y el MDPV, producen así efectos contrarios en DAT, análogo en algunos aspectos a los efectos de metanfetamina y cocaína, respectivamente. En el ensayo electrofisiológico, la mefedrona es casi tan potente como metanfetamina; sin embargo, MDPV es 35 veces más potente que la cocaína y su efecto como bloqueador dura mucho más tiempo. Además, cuando se aplica en combinación, mefedrona exhibe cinética más rápida que MDPV; es decir, la corriente de despolarización de mefedrona ocurre segundos antes la corriente hiperpolarizante de MDPV más lenta en el análisis in vitro.

Las sales no son una combinación definida de fármacos; sin embargo, las que contienen mefedrona (o una catinona sintética similar) y MDPV inicialmente podría liberar DA y posteriormente a prevenir su reabsorción. Cuando la mefedrona y MDPV actúan simultáneamente en el transportador humano de dopamina expresado in vitro, la mefedrona actúa antes que el MDPV.

A pesar de ello, solo se ha informado de déficits persistentes en el sistema 5-HT y bajo condiciones que promueven la hipertermia. Siete días después de una exposición a altas dosis de mefedrona, se reduce la actividad SERT y el contenido de 5-HT en el hipocampo hasta en un 60% y 45%, respectivamente. Sin embargo, otros estudios no han detectado la pérdida de contenido de 5-HT varios días y semanas siguientes a las administraciones de mefedrona. Sin embargo la mefedrona no causa déficits persistentes observables en el sistema de DA.

El uso simultáneo de otros estimulantes (cocaína, MDMA y otras anfetaminas), junto con las catinonas sintéticas es frecuente entre los consumidores, lo que incrementa la evidencia de que las catinonas sintéticas aumentan la toxicidad de algunos psicoestimulantes. La mefedrona ingerida antes y durante el consumo de metanfetamina, anfetamina o MDMA aumenta sinérgicamente la pérdida de contenido de la DA, DAT y TH varios días después de la exposición al fármaco. Con frecuencia se ha detectado la presencia de otros estimulantes en los informes toxicológicos asociados a las muertes por mefedrona (Schifano et al., 2012), lo que puede amplificar la toxicidad y aumentar la tasa de mortalidad.

La alteración de los sistemas de NE y 5-HT (reguladores de la función del sistema nervioso autónomo ) por parte de las catinonas sintéticas sugiere que estas sustancias de síntesis afectan a algunos sistemas de órganos autónomos. Aunque pocos estudios han evaluado los efectos periféricos de las catinonas sintéticas, la mefedrona es conocida por afectar significativamente, y de forma aguda, las funciones cardiovasculares.<sup>9</sup>

### 3.5. Efectos del consumo de las catinonas

Las catinonas sintéticas, presumiblemente a través del sistema de monoaminas, inducen profundos cambios de comportamiento en los animales. La mefedrona, MDPV y la metilona aumentan rápidamente la actividad locomotora y las estereotipias, descritas como episodios recurrentes de actividad explosiva separados por breves períodos de descanso.

Algunos de los comportamientos estereotipados más frecuentemente asociados a las catinonas sintéticas son los movimientos de cabeza y el incremento repentino del tono muscular. El rendimiento en memoria y tareas motoras complejas también se ve afectado por las catinonas sintéticas, aunque se han realizado pocos estudios. Este compuesto disminuye el rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo, pero aumenta las habilidades psicomotoras, mejorando la fluidez verbal simple y categorial. Desafortunadamente, las consecuencias a largo plazo del consumo de mefedrona sobre la memoria humana y comportamiento se desconocen todavía. Los estudios en humanos y en animales indican un riesgo de abuso significativo con las catinonas sintéticas

Los efectos deseados por los usuarios de catinonas sintéticas incluyen mayor energía, empatía, mayor apertura hacia otras personas y mayor libido. Aproximadamente el 20% de los usuarios encuestados han tenido un efecto adverso del uso de mephedrone. Estos usuarios reportan efectos adversos tales como aumento de la sudoración, palpitations, náuseas y vómito, dolor de cabeza, espasmos musculares, mareos, vértigo o dificultad de memoria a corto plazo.<sup>10</sup>

Los síntomas más graves de las catinonas sintéticas que requieren tratamientos médicos sustanciales y prolongados y que en algunos casos conducen a la muerte, incluyen insuficiencia hepática, insuficiencia renal, rabdomiólisis, y síndrome compartimental. Las alucinaciones auditivas y táctiles tras por el consumo de catinonas sintéticas son frecuentes y van emparejadas con psicosis severa y duradera. Muchos pacientes han admitido que días después del cese del consumo de drogas los síntomas psicóticos persisten durante varios días.<sup>11</sup>

Se presentan síntomas psicopatológicos tales como: agitación psicomotora, automatismos, parkinsonismo, temblores, taquicardia, dolor torácico, cambios en el segmento S-T, hipertensión, hipertermia, midriasis, psicosis paranoide, depresión, ataques de pánico, cambios en la cognición a largo plazo y de la estabilidad emocional, dolor de cabeza, edema cerebral y convulsiones.<sup>12</sup>

Esta paranoia puede producir episodios, como un caso aislado en Miami. La catinona es uno de los componentes de la droga Ivory Wave, que se vende comúnmente como sales de baño y que se creyó que estaba vinculada al caso del "caníbal de Miami", un hombre que se comió el rostro de otro y luego murió baleado por la policía.<sup>13</sup> No parece pues casualidad

que, en el año 2014, MDPV generase una alarma parecida a la ocasionada recientemente por  $\alpha$ -PVP, calificándose por la prensa (no sin cierto sensacionalismo) de “droga caníbal”. Más allá de hipótesis periodísticas, la toxicidad asociada al consumo de  $\alpha$ -PVP parece innegable. Así, desde el año 2013, se han publicado en la literatura diversos casos de muertes tras el consumo de  $\alpha$ -PVP, ya sea como única sustancia detectada<sup>7</sup> o en combinación con otras drogas<sup>8</sup>. Los autores postulan que el exitus sobreviene de manera súbita, en el contexto de un estado de hiperestimulación catecolaminérgica que a su vez desemboca en una arritmia o isquemia miocárdica graves. Otros síntomas que se han descrito con el consumo de  $\alpha$ -PVP son taquicardia, hipertensión, mioclonias, hipertermia o síntomas psiquiátricos (agitación, paranoia, delirium). En cualquier caso, a falta de futuras evidencias, podríamos hipotetizar que los síntomas de la intoxicación por  $\alpha$ -PVP serán eminentemente cardiovasculares, similares a las de otras sustancias con perfil farmacológico parecido, como son la cocaína o la anfetamina, pero con el agravante de un desconocimiento generalizado de sus dosis efectivas. Desde el punto de vista conductual,  $\alpha$ -PVP, al igual que otras catinonas sintéticas, podría facilitar la aparición de cuadros de delirium agitado (excited delirium) durante la intoxicación aguda, en los que el paciente en estado confusional puede exhibir comportamientos disruptivos o insólitos, lo que ha podido dar pie a los morbosos rumores que acompañan a estas sustancias. Sin embargo, estos cuadros también se observan con cierta frecuencia en intoxicaciones por estimulantes clásicos<sup>15</sup>

Según un estudio realizado a partir de casos reportados en servicios hospitalarios los síntomas más comunes remitidos en el Urgencias debido al consumo de las catinonas son taquicardia (59%), diaforesis (45%) e hipertermia (31%), y el 80% de los pacientes que informaron presentaban al menos uno de estos síntomas. Estos datos son concordantes con las propiedades lógicas de un estimulante que causa diaforesis, hipertensión, taquicardia y temblores. Los efectos neuropsiquiátricos en los informes de casos fueron agitación (45%), alucinaciones (35%) y paranoia (28%), con el 76% citando al menos uno de estos síntomas.<sup>8</sup>

### 3.6. Forma y patrones de consumo<sup>16</sup>

Los informes sobre reacciones tóxicas a catinonas sintéticas procedentes de centros de control de envenenamiento y salas de emergencia (por ejemplo, Prosser y Nelson, Ross, Watson y Goldberger, Spiller et al., Winder, Stern y Hosanagar) proporcionan cierta información sobre los efectos agudos negativos debidos a la toma de altas dosis de estos fármacos (por ejemplo, agitación, alucinaciones, paranoia, confusión, taquicardia, hipertensión) pero estos informes han proporcionado poca información sobre las motivaciones de los usuarios recreativos para iniciar el uso, la frecuencia de las consecuencias psicosociales del uso y la prevalencia de positivos y negativos subjetivos atribuidos a las catinonas sintéticas. Según tres informes publicados se puede llegar a una conclusión sobre las motivaciones para el uso y los efectos subjetivos agudos

después del consumo de catinonas sintéticas en muestras comunitarias de usuarios recreativos<sup>14</sup>

En el primero de ellos, Winstock y sus compañeros usaron el sitio web de una popular revista de música británica para reclutar una muestra de 947 encuestados (edad media = 24 años, 69% varones) que usaron un tipo específico de catinona sintética: la mefedrona. Su encuesta proporcionó información sobre la vía de administración que se concluyó que era principalmente esnifada, la frecuencia de uso de un 70% utilizada mensualmente o menos, cuyos efectos fisiológicos más remarcados fueron dolor de cabeza, náuseas, palpitaciones, aumento del deseo sexual, sudoración, dedos del pie fríos). Se detectaron similitudes entre la mefedrona con la cocaína (por ejemplo, duración de la intoxicación, adicción percibida). Demostraron la practicidad de usar una encuesta basada en la web para estudiar las experiencias de los usuarios, sin embargo su encuesta incluyó un número limitado de preguntas sobre los patrones de uso y los efectos subjetivos de tomar este tipo particular de catinona sintética.

En el segundo informe, Carhart-Harris y colaboradores usaron avisos en sitios web relacionados con drogas para reclutar una muestra de 1.506 encuestados (media = 26 años, 84% hombres y 80% británicos) que habían usado mefedrona al menos una vez (El 35% la había utilizado 10 o más veces, el 37% lo había utilizado de 11 a 50 veces, el 28% lo había usado más de 50 veces). Las dos vías más comunes de administración fueron intranasal (57%) y oral (28%), y todos menos el 14% usaron al menos otro fármaco (más comúnmente alcohol y / o cannabis) simultáneamente con mefedrona. Los encuestados informaron los efectos subjetivos de mefedrona como los más similares a MDMA (49%) o cocaína (21%). Además un 73% prefirieron los efectos del MDMA a los de mefedrona; Y el 26% informó mefedrona como su fármaco de elección. Sólo el 20% de los encuestados reportaron al menos una reacción negativa significativa al fármaco, incluyendo la interrupción del uso cuando existía un gran suministro, deseo, decoloración de la piel y decir o hacer cosas que lamentaban más tarde. Aunque su muestra era impresionantemente grande, la encuesta de Carhart-Harris tenía pocas preguntas sobre los efectos subjetivos específicos y las consecuencias negativas de la mefedrona, y no evaluó las razones para el uso.

En el tercer informe, Johnson y Johnson utilizaron el reclutamiento en línea y la recolección de datos para encuestar a 113 encuestados (79% menores de 30 años, 68% hombres y 100% estadounidenses) que habían usado "sales de baño". Una variedad de fuentes (por ejemplo, Internet, tiendas de cabeza, narcotraficantes, tiendas de conveniencia, amigos / familiares). Un cuarto no había utilizado sales de baño en el año anterior; además, menos del 10% de la muestra total la había utilizado más de 30 días en el año anterior. Más de tres cuartas partes informaron de uso de dosis múltiples en días que usaron sales de baño. La vía de administración más común fue esnifada (71%), típicamente con uno o dos amigos cercanos (56%) o en grandes reuniones (18%). Dependiendo de la vía de administración, el tiempo hasta el inicio de los efectos varió de menos de un minuto (fumar, vaporizar, resoplar) a 25

minutos (tragar), y la duración de los efectos varió de una hora a 10 horas. Las razones de uso incluyeron curiosidad (79%), gusto por el efecto (52%), exploración de la mente y el cerebro (52%), evitar una prueba positiva para otro fármaco (26%), permanecer despierto (22%) y Experiencia sexual mejorada (21%). Los efectos subjetivos agudos más comúnmente reportados fueron estimulación y aumento de energía. Menos de un cuarto informó de alucinaciones, paranoia, o tener un impulso de actuar violentamente. El número de personas que usan catinonas sintéticas parece pequeño en comparación con otras drogas ilícitas, quizás debido a las restricciones legales recientes sobre el acceso, la disponibilidad de otras sustancias más preferibles y los informes de los medios enfatizando los resultados negativos de estos fármacos. Los usuarios de mefedrona informan de un aumento significativo en el ansia por la droga después del uso, además de la tolerancia y de su gran potencialidad.

Actualmente no existe una investigación centrada en la adicción o abstinencia del consumo de catinonas sintéticas. Una encuesta realizada a 1500 consumidores de mefedrona dio a conocer que más del 50% de estos consumidores la consideran muy adictiva. Los consumidores describen fuertes deseos de repetir o aumentar las dosis después de tomar mefedrona. Explican que este tipo de drogas son “excelentes para probar”, lo que significa que el consumidor tiene la necesidad de ingerir más después del consumo. No hay informes claros sobre el síndrome de abstinencia física, aunque los consumidores informan sentirse deprimidos y con ansiedad cuando dejan de tomar mefedrona.

### 3.7. Tratamiento de las intoxicaciones

Los médicos deben evaluar la intoxicación por sales de baño cuando un paciente presenta síntomas cardiovasculares, del SNC, simpaticomiméticos y/o síntomas neuropsiquiátricos. Con frecuencia, los pacientes presentan agitación y no pueden o no quieren describir el uso previo de sales de baño. Mientras que las etiologías de la agitación son múltiples en el adolescente y en adultos jóvenes, los médicos tienen sospecha de intoxicación por sales de baño cuando un paciente presenta un toxíndrome simpaticomimético solo o en combinación con síntomas neuropsiquiátricos. El riesgo de uso de sales de baño se amplifica en pacientes con enfermedades cardiovasculares, neurológicas o psiquiátricas.

Debido a la respuesta impredecible que presenta esta sustancia, los usuarios de sal de baño necesitan ser vigilado por el peligro que conlleva para sí mismo y para el resto como resultado de la agitación, la violencia, y la paranoia que las sales de baño desencadenan.

No existen directrices específicas para el tratamiento de mefedrona, metilona y MDPV; Sin embargo, dada la similitud con las anfetaminas y el MDMA, el tratamiento a menudo sigue las directrices para la ingestión tóxica de estas drogas. Tras la evaluación inicial de las vías aéreas, la respiración y el tratamiento primario de la sospecha agitación inducida por fármacos, debe comenzarse con el tratamiento con benzodiazepinas. Estos medicamentos son agentes de primera línea con un sólido historial de eficacia cuando se utilizan contra la

agitación inducida por estimulantes. Son bien tolerados y pueden prevenir y terminar con las convulsiones. Además, no contribuyen ni exacerban el síndrome serotoninérgico o el resultado de los síntomas extrapiramidales agudos, ni causan arritmias. Sin embargo, si la agitación promueve la psicosis, un antipsicótico puede ser útil para mejorar el tratamiento con las benzodiazepinas.

Los pacientes con sintomatología cardiovascular deben ser sometidos a monitorización cardíaca y ser controlados continuamente. Las enzimas cardíacas seriadas deben ser verificadas para evaluar el síndrome coronario agudo. Una hipertensión persistente puede tratarse con vasodilatadores como nitroglicerina o con nitroprusiato sódico. Debido a la estimulación alfa-adrenérgica sin oposición, los betabloqueantes deben ser evitados. La hipertermia debe ser tratada con baños de enfriamiento o compresas de hielo. Múltiples órganos internos pueden verse afectados, por lo tanto, los ensayos de laboratorio deberían incluir medida de electrolitos, medidas de la concentración hepática y de su función y panel de coagulación.

Los pacientes con agitación que se presenten en urgencias con síntomas relacionados con sales de baño deben ser evaluados y examinados para la detección de rabdomiólisis mediante la creatina quinasa. Deben hacerse análisis de orina, toxicología de orina y nivel de alcohol en la sangre.

Los pacientes que logran un buen alivio sintomático con tratamiento y sin anomalías de laboratorio puede ser dados de alta. Dependiendo del tipo y gravedad de los síntomas otros pacientes deben ser tratados de la forma más apropiada en otros servicios del hospital, incluyendo pacientes hospitalizados y ambulatorios, psiquiátricos o adictos en tratamiento.<sup>9</sup>

#### 4. CONCLUSIÓN

Las nuevas drogas son una amplia gama de sustancias que han conseguido incorporarse al mercado legal usando diversas estrategias que le permiten circular de manera legal. Este tipo de drogas de síntesis presentan diversos efectos recreativos, por los que se consumen, pero presentan una amplia de efectos indeseables que atentan tanto para la salud como para la integridad física de los consumidores. Generalmente tienen sin tratamiento satisfactorio si se tratan con rapidez, pero los efectos adversos pueden llegar a ser muy severos, aumentando aún más el riesgo si se tiene alguna patología basal grave. Los diferentes países del mundo están intentando instaurar un sistema de control de estas drogas, pero es una tarea difícil debido a estas estrategias que usan los que comercian con estas drogas.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. Humphrey P. Rang, James M. Ritter, Rod J. Flower, Graeme Henderson. *Farmacología, Rang & Dale*. 7ª Ed. 2014.
2. *Manual de toxicología básica*, E. Mencías Rodríguez y L.M. Mayero Franco.
3. Cruz S., Rivera M.T. *Las nuevas drogas: origen, mecanismos de acción y efectos. Una revisión de la literatura. Revista Internacional de Investigación en Adicciones*. 2015; 1: 68-78.
4. Geresu B. *Khat (Catha edulis F.) and cannabinoids: Parallel and contrasting behavioral effects in preclinical and clinical studies. Pharmacol Biochem Behav*. 2015 Nov;138:164-73. doi: 10.1016/j.pbb.2015.09.019.
5. *Las nuevas drogas: origen, mecanismos de acción y efectos. Una revisión de la literatura*. Silvia L. Cruz Martín del Campo, María Teresa Rivera García
6. *Catinonas sintéticas (“sales de baño”)*. DrugFacts.
7. Espert R., Pérez-San Miguel J., Gadea M., Oltra-Cucarella J., Aliño M. *Catinonas sintéticas (“sales de baño”)*. *Revista Española de Drogodependencias*. 2015; 40(2):56-71
8. Miotto K, Striebel J, Cho AK, Wang C. *Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: A review of the literature and case reports. Drug Alcohol Depend*. 2013 Sep 1;132(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.06.016.
9. De Felice LJ, Glennon RA, Negus SS. *Synthetic cathinones: Chemical phylogeny, physiology, and neuropharmacology). Life Sci*. 2014 Feb 27;97(1):20-6. doi: 10.1016/j.lfs.2013.10.029
10. Prosser JM, Nelson LS. *The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. J Med Toxicol*. 2012 Mar;8(1):33-42. doi: 10.1007/s13181-011-0193-z.
11. German CL, Fleckenstein AE, Hanson GR. *Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. Life Sci*. 2014 Feb 27;97(1):2-8. doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.023.
12. 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”. Toxicol Lett*. 2012 Jun 1;211(2):144-9. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.03.009.
13. *Noticia de La Nación. Detectan una sustancia de la "droga caníbal" en pastillas de éxtasis secuestradas hace 10 días.*
14. Johnson, Carhart-Harris y Johnson, Johnson y Johnson, Winstock et al.
15. “Flakka”: una nueva droga psicoactiva en España “flakka”: a new psychoactive drug in Spain Jorge Gómez-Arnaua, Beatriz Rodríguez-Salgado, Daniel Sánchez-Mateos y Helen Dolengevich-Segala.
16. Ashrafioun L, Bonadio FA, Baik KD, et al. *Patterns of Use, Acute Subjective Experiences, and Motivations for Using Synthetic Cathinones (“Bath Salts”) in Recreational Users. J Psychoactive Drugs*. 2016 Nov-Dec;48(5):336-343.