

Las nuevas drogas: origen, mecanismos de acción y efectos. Una revisión de la literatura

Silvia L. Cruz Martín del Campo¹, María Teresa Rivera García¹

¹ Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México

RESUMEN

Introducción: existen en el mercado sustancias psicoactivas de reciente aparición que se conocen genéricamente como nuevas drogas, drogas de diseño o drogas “legales”. **Objetivo:** esta revisión de la literatura presenta las principales características de estos compuestos, los efectos que producen y lo que se conoce acerca de sus mecanismos de acción con la intención de informar a clínicos e investigadores en el campo de las adicciones. **Método:** búsqueda de la literatura sobre el desarrollo, los mecanismos de acción, los efectos clínicos y el mercado de las catinonas, los cannabinoides sintéticos y el krokodil. **Resultados:** se estima que hay más de 450 sustancias de este tipo, la mayoría de las cuales son estimulantes tipo anfetamínicos, en particular, catinonas sintéticas (conocidas como “sales de baño”) o cannabinoides sintéticos que se venden como “mezclas herbales” o “aromatizantes ambientales”; también hay algunos opioides y alucinógenos. Estas sustancias tienen en común que evaden sistemas de regulación, son difíciles de detectar, se venden como alternativas “legales” a drogas conocidas, compuestos de investigación o suplementos alimenticios. Las fuentes para su vigilancia epidemiológica son, entre otras, datos obtenidos de servicios de emergencia y decomisos en diferentes países del mundo. Las estrategias de comercialización de estos productos incluyen la venta en envases marcados con la leyenda “no apto para consumo humano”, con el propósito de evadir sistemas de control sanitarios. Se venden en pequeños comercios y a través de medios electrónicos. **Discusión y conclusiones:** no hay suficiente investigación acerca de sus efectos pero, cuando existe, demuestra que son dañinos y con alto potencial adictivo.

Palabras clave: catinonas sintéticas; cannabinoides sintéticos; sales de baño; spice, krokodil.

ABSTRACT

Introduction: emerging psychoactive substances generically known as new drugs, designer drugs or “legal highs” are available in the market. **Objective:** this review presents the main features of these compounds, the effects they produce and what is known about their mechanisms of action in order to inform clinicians and researchers that work in the field of addiction. **Method:** search of available literature on the development, mechanisms of action, clinical effects and market of synthetic cathinones and cannabinoids, and krokodil. **Results:** it is estimated that there are over 450 such substances; most of them are amphetamine-like drugs, in particular synthetic cathinones (powerful stimulants known as “bath salts”) or synthetic cannabinoids (sold as “herbal mixtures” or “environmental incense”); there are also some opioids and hallucinogens. These substances have in common that they avoid regulatory systems, are difficult to detect in drug-screening tests, and are sold as “legal” alternatives to known drugs, research compounds or alleged dietary supplements. The sources for epidemiological surveillances are, among others, data from emergency services and seizures of new psychoactive substances in different countries. Marketing strategies include the sale in packages labeled “not for human consumption”, which are used to evade sanitary control systems. They are sold in small shops and by electronic means. **Discussion and conclusions:** there is insufficient research about their effects but, when available, it shows that they are clearly deleterious.

Key words: synthetic cathinones; synthetic cannabinoids; bath salts; spice; krokodil.

Autor de correspondencia:

Silvia L. Cruz Martín del Campo. Cinvestav Sur. Calzada de los Tenorios núm. 235, col. Granjas Coapa, C.P. 14330, Distrito Federal, México. Tel. +52(55) 5483 2853. Correo electrónico: slcruzmc@cinvestav.mx.

Recibido: 09 de abril del 2015.

Aceptado: 18 de agosto del 2015.

DOI: 10.28931/riiad.2015.1.08

INTRODUCCIÓN

El panorama actual del uso de sustancias se enfrenta a una situación desconocida para generaciones pasadas: el surgimiento, en muy poco tiempo, de centenares de compuestos psicoactivos potentes y dañinos que se venden por vías electrónicas o en pequeños comercios de manera abierta, aprovechando un vacío legal. Son las llamadas nuevas drogas o nuevas sustancias psicoactivas que, frente a la ausencia de un marco regulatorio capaz de responder a la velocidad del mercado, se ostentan como “legales” con estrategias de venta agresivas y engañosas. Estas sustancias han proliferado en diferentes países y representan un reto para los profesionales de las adicciones porque se sintetizan continuamente, tienen nombres químicos complicados y estrategias de venta que han evadido controles legales y sanitarios, además de que la percepción de riesgo respecto a su consumo es muy baja.

MÉTODO

La presente revisión integra información existente en la literatura sobre el origen, efectos y mecanismos de acción de las principales nuevas drogas: catinonas sintéticas, cannabinoides sintéticos y *krokodil*, con la intención de brindar información a clínicos e investigadores en el campo de las adicciones que facilite la identificación y el manejo de posibles casos.

RESULTADOS

La síntesis de nuevas drogas sigue una lógica inversa a la de los medicamentos. En medicina se buscan nuevas moléculas que tengan la más alta eficacia con los menores efectos adversos. Para ello se evalúa su perfil de efectos, toxicidad y eficacia relativa con respecto a estándares terapéuticos en estudios preclínicos. Si el compuesto representa una ventaja clara en cuanto a seguridad, eficacia, potencia, velocidad de acción o duración de efectos, se procede a los estudios clínicos; de lo contrario, se descarta. Cuando se estudia un compuesto que actúa sobre el sistema nervioso, se tiene particular cuidado de evaluar su potencial adictivo para evitar que se comercialicen moléculas susceptibles de producir abuso y adicción.

Lo opuesto ocurre con el diseño de las nuevas drogas, porque el objetivo es obtener compuestos adictivos sin importar sus posibles efectos tóxicos. De hecho, la materia prima de muchas de estas moléculas se compone de sustancias que, en su momento, no reunieron las condiciones necesarias de seguridad en

estudios preclínicos o clínicos. No obstante, también se busca que las nuevas drogas sean más potentes, eficaces y rápidas que las de referencia cuyos efectos pretenden mimetizar. Por eso, muchas catinonas y cannabinoides sintéticos tienen efectos psicoactivos y toxicidad mayores que las anfetaminas, la cocaína o la mariguana.

Fuentes de información que permiten identificar nuevas drogas

El conocimiento de las tendencias de consumo de sustancias psicoactivas proviene de diversas fuentes. Las encuestas de hogares realizadas periódicamente en población general y las de estudiantes permiten evaluar qué drogas se consumen por grupos y regiones, pero, por su propia naturaleza, detectan con retraso los cambios del mercado. Los sistemas de vigilancia epidemiológica son los que censan las variaciones rápidas en tendencias de consumo y están en operación en varias partes del mundo.

En el caso de las nuevas drogas, la Unión Europea mantiene un sistema de alerta epidemiológica desde 2005 que se nutre de datos 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 (King & Sedefov, 2007). A partir de 2008, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, por sus siglas en inglés) lanzó un programa de monitoreo global de nuevas sustancias psicotrópicas (SMART, por sus siglas en inglés) y ha publicado informes de las principales sustancias en el mercado y sus características (UNODC, 2013). En Estados Unidos, los estudios de seguimiento epidemiológico, los datos de servicios de emergencia y centros de intoxicación por venenos también aportan información en este sentido. En México se cuenta con algunos sistemas de vigilancia y datos captados en centros de tratamiento o de administración de justicia, pero la llegada de las nuevas drogas a Latinoamérica es un fenómeno relativamente nuevo y todavía no impacta en las encuestas.

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. En 2013 se decomisaron más de 3.1 toneladas de nuevas drogas, lo cual equivale a varios millones de dosis. 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 (Evans-Brown, Gallegos, Francis, & Christie, 2015). El dinamismo de este mercado plantea retos extraordinarios. Basta con considerar que

el número de sustancias aparecidas en la última década es aproximadamente el doble del que conocíamos anteriormente, en tanto que la investigación de sus efectos es muy limitada o inexistente (UNODC, 2014).

En los últimos años, la literatura científica médica empezó a registrar casos de sujetos que ingresaban a servicios de urgencia con síntomas similares a los de una intoxicación por drogas a pesar de que los métodos de detección tradicionales arrojaban datos negativos. Poco a poco se fueron configurando cuadros de intoxicación identificables para sustancias que los consumidores denominaban “sales de baño”, “mezclas herbales” o drogas “legales”, pero la información todavía está incompleta.

Conviene tener presente que algunas de las “nuevas” sustancias psicoactivas en realidad se conocen desde hace tiempo. La desomorfina, por ejemplo, es un opiáceo sintético que 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. Lo nuevo, por lo tanto, no siempre se refiere a la síntesis, sino al hecho de que sólo recientemente se encuentran disponibles a la venta (UNODC, 2013). Estas sustancias tampoco son drogas legales en el sentido del alcohol o el tabaco que están sujetas a regulaciones específicas, sino que al no existir antecedentes de su uso o efectos, no han sido clasificadas como psicotrópicos o estupefacientes y caen en un vacío legal. En este sentido, podrían considerarse a-legales.

Los principales grupos de drogas de diseño

El Centro Europeo de Monitoreo de Drogas y Adicciones distingue varios grupos de nuevas drogas en función de sus nichos de mercado. Algunas se hacen pasar por drogas “legales” (*legal highs*) y se ofrecen abiertamente en paquetes atractivos y brillantes en establecimientos donde se vende parafernalia de sustancias psicoactivas, locales donde se hacen tatuajes y perforaciones o tiendas asociadas a gasolineras; esto último sobre todo en países europeos y en Estados Unidos. Otras se ostentan como “sustancias de investigación” y su lugar de venta preferido es Internet. Otras más se comercializan bajo la apariencia de ser complementos alimenticios para bajar de peso e incrementar el rendimiento físico y mental de los consumidores. También hay un espacio de venta en el ámbito explícito de las drogas ilícitas, donde se ofrecen como nuevos derivados anfetamínicos relacionados con el “éxtasis” o el “cristal”. Finalmente, algunas medicinas con indiscutible valor terapéutico, en particular los opioides, se han desviado de su mercado original y se comercializan como drogas (Evans-Brown *et al.*, 2015).

Otro criterio para clasificar a las nuevas sustancias psicoactivas es por el grupo químico al que pertenecen. La mayoría son catinonas y cannabinoides sintéticos; es decir, compuestos que comparten rasgos estructurales con sustancias estimulantes cuyo prototipo es la catinona o con principios activos presentes en la marihuana. En menor proporción, también circulan opioides, benzodiazepinas, piperazinas, y otros compuestos de plantas psicoactivas (UNODC, 2013; Rosenbaum, Carreiro, & Babu, 2012). Este criterio de clasificación es confiable y anticipa información relevante respecto a efectos y mecanismos de acción, pero requiere del manejo de términos técnicos. La asimetría en este aspecto es relevante porque usuarios y vendedores manejan nombres como mefedrona, metilen-dioxi-pirovalerona (MDPV) o JWH-018, mientras que muchos educadores y proveedores de servicios no los conocen.

La nomenclatura de las drogas de diseño

Para identificar los nombres de las sustancias que continuamente salen al mercado, conviene recordar algunos grupos funcionales comunes a varios compuestos químicos. Estos grupos otorgan a las sustancias propiedades específicas y no existen de manera aislada en la naturaleza porque no son estables, sino que se encuentran unidos a otros átomos o partes de una molécula. El caso más simple es el del gas metano (CH_4) que se convierte en el grupo metilo (CH_3 -) cuando se sustituye uno de sus hidrógenos por otro radical. El grupo etilo tiene un carbono más que el metilo y puede representarse con una fórmula condensada (C_2H_5), semi-desarrollada ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$ -), o simplemente con dos líneas rectas unidas en ángulo. Esta última representación se vuelve más práctica conforme crece el número de carbonos. Por ejemplo, el propilo ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -) se representa con tres líneas unidas en ángulo, donde cada vértice representa un carbono, y el butilo ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ -), con cuatro líneas y tres vértices. El etilo, el metilo, el propilo, el butilo y otros grupos funcionales lineales con mayor número de carbonos se conocen de manera genérica como alquilos. El grupo fenilo es un anillo de seis carbonos y cinco hidrógenos, similar al benceno pero con uno de sus hidrógenos sustituido por un radical variable. Otros grupos funcionales son el amino, que contiene un nitrógeno ($-\text{NH}_2$), y el ceto que tiene un átomo de carbono unido por una doble ligadura a un oxígeno ($-\text{C}=\text{O}$). Con estos elementos en mente, es más fácil identificar a un grupo amplio de compuestos con actividad estimulante que se conoce de manera genérica como fenil-etil-aminas y que comparte muchos rasgos estructurales con los neurotransmisores estimulantes como la dopamina, la adrenalina y

la noradrenalina. Dentro de las feniletilaminas se encuentran muchos compuestos estimulantes y algunos alucinógenos. Por otro lado, las cetonas se llaman así por tener un grupo ceto en su estructura y su nombre suele terminar en “ona.” Un ejemplo son las catinonas, de las que existe una gran variedad entre las nuevas drogas psicoactivas.

Catinonas sintéticas

Las catinonas sintéticas son estimulantes que se venden por medios electrónicos o se sintetizan de manera casera a partir de precursores anfetamínicos. Debido a que se etiquetan con leyendas como “no apto para el consumo humano”, “sales de baño”, “alimento para plantas”, “removedores de manchas”, “limpiadores de joyas”, etcétera, evitan las regulaciones legales relacionadas con su venta y distribución.

El nombre de “sales de baño” ha sido popular para referirse genéricamente a las catinonas sintéticas debido a la aparente semejanza con el polvo que se emplea para mejorar la experiencia durante el baño, pero no tienen ninguna relación con este producto. Los efectos se hacen evidentes a partir de 3 mg y la dosis promedio oscila entre 5 y 20 mg; sin embargo, en una sesión tipo atracón (*binge*) los usuarios pueden consumir hasta 500 mg. El pico máximo de efectos se alcanza alrededor de los 60 minutos después del consumo, aunque puede variar según la vía de administración (Gray & Holland, 2014). La forma más común de consumo es por aspiración nasal, pero también pueden administrarse por vía oral, intramuscular o intravenosa (Prosser & Nelson, 2012).

Los efectos principales asociados al consumo de catinonas se resumen en la Tabla 1. En general producen

euforia, incremento en el estado de alerta, taquicardia, hipertensión, alucinaciones e hipertermia. También pueden causar infarto al miocardio, falla renal, conducta violenta e ideación suicida. La duración promedio de los efectos perceptuales es de cuatro horas, mientras que los efectos fisiológicos duran hasta ocho horas (Prosser & Nelson, 2012; Gershman & Fass, 2012; Spiller, Ryan, Weston, & Jansen, 2011).

El nombre de catinonas sintéticas se debe a uno de los alcaloides de la planta del khat (*Catha edulis*). Esta planta es endémica del Este de África y el Sur de la península Arábiga, donde se consume desde hace mucho tiempo, asociada a prácticas socioculturales tradicionales. Los habitantes de estos países, principalmente de Yemen y Somalia, mascan las hojas frescas hasta formar una masa que mantienen durante varias horas entre las mejillas y las encías para absorber sus compuestos.

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. 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 (Valente, Guedes de Pino, Bastos, Carvalho, & Carvalho, 2014).

Desde el punto de vista químico, la catinona es un análogo natural de la anfetamina, ya que tiene una estructura química parecida. La diferencia entre ambas

Tabla 1
Efectos asociados al consumo de catinonas sintéticas o “sales de baño”

Fisiológicos	Psicoactivos
Hipertensión	Ansiedad
Hipertermia	Incremento del estado de alerta
Taquicardia	Euforia
Bruxismo	Incremento de la libido
Dolor de pecho	Ilusiones
Disminución del hambre	Alucinaciones paranoides
Incremento de la tasa metabólica	Ataques de pánico
Náusea y vómito	Conducta violenta
Convulsiones	Automutilación
Sudoración excesiva con olor inusual	Psicosis
Falla hepática y renal	Depresión
Infarto al miocardio	

moléculas radica en el grupo ceto ubicado en el carbono beta de la cadena unida al grupo fenilo. Por esta estructura, a las catinonas se les conoce también como β -ceto-anfetaminas o β -ceto-fenil-alquil-aminas (Zawilska & Wojcieszak, 2013). Las catinonas sintéticas tienen pequeñas modificaciones en los sustituyentes de la molécula base. Por ejemplo, la met-catinona sólo tiene un grupo metilo adicional y la dimetil-catinona, dos (Figura 1). Dado el gran número de alteraciones que puede sufrir una estructura base, no es sencillo identificar de manera individual a las catinonas 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" (UNODC, 2014; Spiller *et al.*, 2011).

La mefedrona, también llamada 4-metil-met-catinona o M-CAT (Figura 1), 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 (Cottencin, Rolland, & Karila, 2014).

La metilona (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 (De la Torre *et al.*, 2014).

En fechas recientes, sobre todo en Estados Unidos, ha crecido el consumo de una droga conocida como "Molly", un argot que hace alusión a la palabra molécula. Las formas más comunes de presentación son en polvo blanco y cápsulas. Según datos de la Administración para el Control de Drogas de Estados Unidos, la composición de "Molly" incluye MDMA en una proporción un poco mayor a 10%, mientras que el

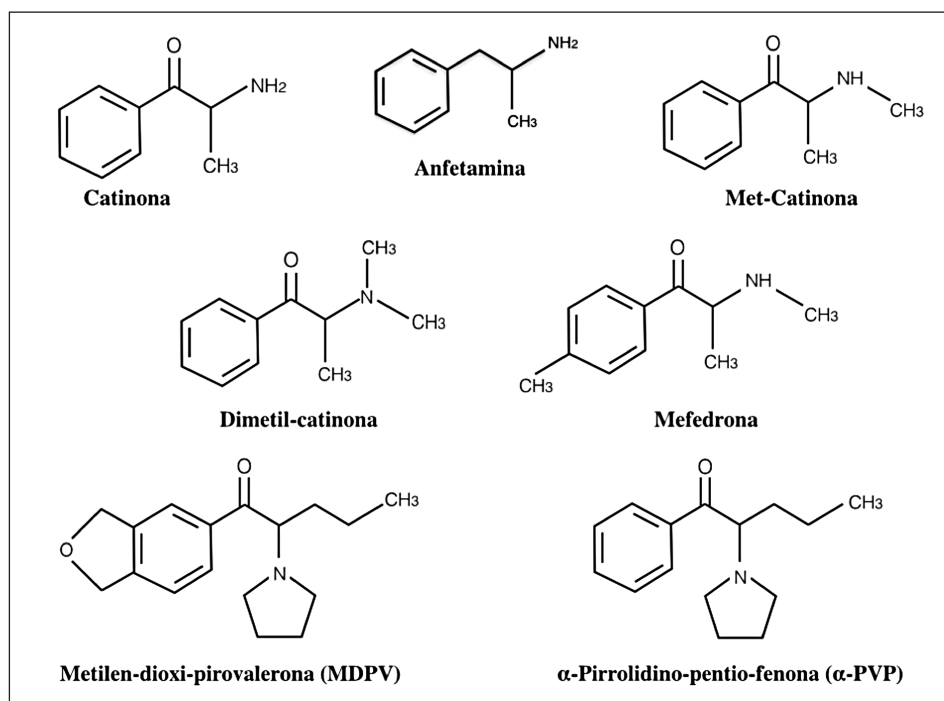


Figura 1. Catinonas sintéticas.

porcentaje restante es una mezcla de metilona, MDVP y otras catinonas sintéticas (National Institute on Drug Abuse [NIDA], 2013).

Los primeros reportes del consumo de metilona surgieron en 2004, cuando comenzó a venderse como una solución líquida con olor a vainilla. Actualmente se expende en tabletas o polvo, siendo las vías de administración oral e intranasal las más comunes, aunque también se encuentra en forma líquida en pequeños tubos de plástico llamados “explosión” (Cottencin *et al.*, 2014). El consumo de MDPV se identificó en el año 2007 en Alemania. Al igual que otras catinonas, produce una estimulación adrenérgica muy intensa. La duración de sus efectos varía entre dos y siete horas, dependiendo de la vía de administración (Coppola & Mondola, 2012).

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 α -pirrolidina-pentiofenona, pero se abrevia como α -PVP (Figura 1). En un estudio reciente se ha visto que la MDPV y la α -PVP comparten algunos efectos estimulantes en animales de laboratorio como un aumento significativo de la actividad motriz y la temperatura corporal (Aarde, Creehan, Vanderwater, Dickerson, & Taffe, 2015). 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.

Debido a la relativa novedad del uso de estas drogas, no se cuenta con datos suficientes para evaluar sus efectos a largo plazo. No obstante, existen algunos reportes preliminares sobre el consumo durante la gestación y se ha visto que las catinonas disminuyen el flujo sanguíneo intrauterino, por lo que los niños tienen bajo peso y talla al nacer, además de que pueden presentar síndrome neonatal de abstinencia caracterizado por hipertensión, hiperactividad y llanto agudo (Gray & Holland, 2014).

Aunque no se conoce el mecanismo por el cual las catinonas ejercen sus efectos, investigaciones preclínicas sugieren que actúan de manera similar a la MDMA, la cocaína y otras anfetaminas. La cocaína bloquea la recaptura de los neurotransmisores excitadores dopamina, adrenalina y noradrenalina en las terminales neuronales. Las anfetaminas pueden ingresar a la terminal sináptica y desplazar a las catecolaminas. En ambos casos, el resultado es un incremento en la concentración de estos neurotransmisores, con lo que se produce un estado de estimulación excesivo y sostenido. También se ha planteado que algunas de estas drogas ac-

tivan directamente receptores adrenérgicos (Baumann *et al.*, 2014).

A pesar de que la venta de mefedrona y otros derivados ya se ha prohibido, de manera continua se generan nuevas moléculas. Un ejemplo es el de la llamada Energía-1 (NRG1), cuyo nombre químico es naftil-pirovalerona. Esta droga es el resultado de la mezcla de otras tres catinonas: la 4-fluoro-met-catinona, MDPV y pentilona (Cottencin *et al.*, 2014). Los efectos y mecanismos de acción seguramente incluyen una mezcla de los descritos para otros estimulantes.

Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides sintéticos se venden como si fueran inciensos, productos de aromaterapia o mezclas herbales similares a condimentos. Tienen nombres comerciales 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” junto con la especificación del contenido del producto en gramos y una lista de las sustancias que *no* contienen. Esta lista incluye claves de compuestos que se vendieron ampliamente al inicio de la década pasada (por ejemplo, JWH-018 o HU-210) como alternativas “legales” de la marihuana, pero que, una vez que se detectaron y conocieron los riesgos asociados a su consumo, se prohibieron. Al final de la lista de sustancias suele añadirse: “ni ningún otro ingrediente prohibido”. Los paquetes y la propaganda del *spice* a veces mencionan hierbas inertes como romero, perejil o tomillo, pero nunca el nombre de las sustancias activas (Seely, Lapoint, Moran, & Fattore, 2012).

Bajo la apariencia de productos naturales, las hierbas son sólo un vehículo para administrar los cannabinoides sintéticos con los que se rocían. Estos compuestos no se obtienen de la planta de la marihuana, *Cannabis sativa*, ni son marihuana sintética. Son moléculas más potentes que el Δ -9-tetra-hidrocannabinol (THC, la principal sustancia psicoactiva de la cannabis), tienen mayor afinidad sobre los receptores CB₁, efectos más fuertes y mayor toxicidad que el THC, además de diversos metabolitos activos (Antonou & Juurlink, 2014).

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 cardíaca, sudoración, convulsiones, infarto y falla renal. Las manifestaciones de toxicidad más frecuentes se resumen en la Tabla 2 e incluyen efectos a nivel cardiovascular, gastrointestinal, neurológico y psiquiátrico (Antonou & Juurlink, 2014; Castaneto *et al.*, 2014; Seely *et al.*, 2012).

Tabla 2
Efectos asociados al consumo de cannabinoides sintéticos (spice)

Fisiológicos	Psicoactivos
Alteraciones del ritmo cardiaco, generalmente taquicardia	Euforia
Hiperglicemia	Ansiedad
Ardor de ojos	Somnolencia o agitación
Ojos rojos	Irritabilidad
Boca seca	Ilusiones
Náusea	Alucinaciones paranoides
Vómito	Ataques de pánico
Convulsiones	Episodios psicóticos
Sudoración excesiva	Ideación suicida
Infarto al miocardio	Déficits de memoria
Hipokalemia (baja concentración de potasio)	
Falla renal	

Muchas de estas moléculas fueron diseñadas inicialmente como herramientas farmacológicas para estudiar el sistema cannabinoide endógeno o en la búsqueda de compuestos parecidos al THC que pudieran tener potencial terapéutico sin causar adicción. Los nombres en clave con los que se identifican provienen de sus lugares originales de síntesis. Por ejemplo, los compuestos de la serie HU fueron producidos en la Universidad Hebrea (*Hebrew University*), en el laboratorio del doctor Mechoulam. La se-

rie JWH se llama así porque muchas de estas moléculas fueron sintetizadas originalmente por John W. Huffman en una universidad de Estados Unidos. Otros cannabinoides sintéticos fueron producidos por Alexandros Makriyannis y por eso se identifican como la serie AM, y otros más pertenecen al grupo químico de los ciclo-hexil-fenoles y se reconocen como de la serie CP (*cyclohexylphenols*) (Castaneto *et al.*, 2014). Algunos ejemplos de las estructuras químicas de compuestos representativos de estas series se muestran en la Figura 2.

Una revisión reciente del panorama epidemiológico de los cannabinoides sintéticos refiere que la mayoría de los consumidores son adultos jóvenes que han consumido o consumen cannabis sola o combinada con alcohol y tabaco. Utilizan estas nuevas sustancias psicoactivas porque no están reguladas, son fáciles de adquirir y no se detectan en pruebas antidoping tradicionales. En general, los usuarios, tienen una baja percepción del riesgo que significa su consumo (Castaneto *et al.*, 2014).

El fenómeno reciente de consumo de *spice*, una variedad de *spice* muy popular en algunas zonas de Estados Unidos, ha evidenciado un problema adicional. De acuerdo con el testimonio de consumidores que han experimentado efectos adversos serios como psicosis y conducta violenta, los productos que llegan a los lugares de venta (generalmente provenientes de laboratorios clandestinos de Asia) se reempaquetan por distribuidores locales y se venden adulterados con otras drogas a precios muy accesibles.

Dada la composición siempre variable de las mezclas herbales rociadas con cannabinoides sintéticos y

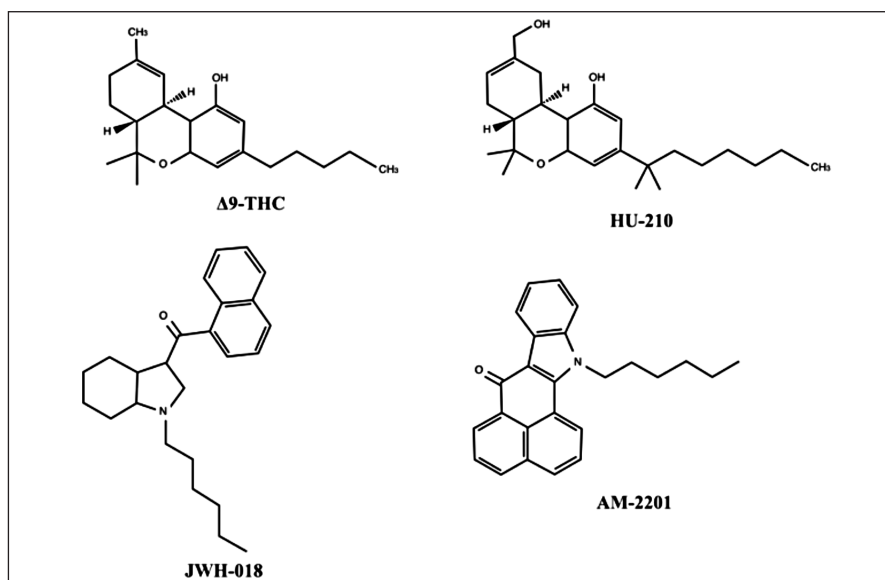


Figura 2. Cannabinoides sintéticos.

otras drogas, sus efectos fisiológicos y psicológicos no son fáciles de predecir; sin embargo, por los casos publicados en la literatura se sabe que son cualitativamente similares a los de cannabis pero de mayor magnitud. Por ejemplo, el HU-210 es 100 veces más potente que el THC y esto favorece la aparición de efectos adversos graves (Hoyte *et al.*, 2012; UNODC, 2013). Además del riesgo inherente a consumir mezclas desconocidas de compuestos no caracterizados de manera farmacológica, cuando se fuman pueden formarse otros productos por pirólisis, como sucede al fumar tabaco, pero hay muy poca investigación en este sentido (Musselman & Hampton, 2014).

La duración de los efectos de los cannabinoides sintéticos es difícil de anticipar ya que no se cuenta con los estudios farmacocinéticos correspondientes, pero se sabe que es diferente para las diversas moléculas y diferente al THC. Respecto al mecanismo de acción, estos compuestos se unen con mayor afinidad al receptor CB₁ que al CB₂ (Seely *et al.*, 2012). El receptor CB₁ es muy abundante en el sistema nervioso y es responsable de los efectos psicoactivos, mientras que el CB₂ está mayormente involucrado en los efectos inmunológicos de los cannabinoides (Mechoulam & Parker, 2013). La activación del receptor CB₁ da lugar a una cascada de señalización intracelular que incluye la activación de una proteína Gi, la inhibición de la enzima adenilato-ciclasa, el bloqueo de la entrada de calcio y el aumento en la conductancia de potasio. Estos efectos en conjunto producen una inhibición neuronal. Dado que los receptores CB₁ se encuentran en neuronas que manejan distintos neurotransmisores, los efectos son complejos (Baumann *et al.*, 2014; Seely *et al.*, 2012; Castaneto *et al.*, 2014).

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. El *krokodil* empezó a utilizarse en Rusia y Ucrania por personas con adicción a la heroína que no podían conseguirla y tampoco tenían acceso a terapia sustitutiva con metadona o buprenorfina por no existir esa alternativa en sus países. El síndrome de abstinencia a opiáceos es muy intenso y evitar su presentación se vuelve un objetivo importante entre los consumidores, lo que puede llevar a buscar alternativas de consumo de compuestos sintetizados informalmente partiendo de productos comerciales disponibles.

La desomorfinina se sintetiza a partir de la codeína, un opiáceo débil que se vende en diversos productos para quitar la tos. La síntesis se realiza de manera casera en dos pasos. Primero se extrae el compuesto activo de la

preparación comercial que se utiliza como precursor y después se sintetiza (o trata de sintetizar) la desomorfinina. En ambos procesos se utilizan sustancias industriales tóxicas. Para la extracción de la codeína puede usarse gasolina y compuestos alcalinos que en general se extraen de pilas o baterías. Para la síntesis, se emplea principalmente ácido clorhídrico. El resultado esperado es la obtención de la desomorfinina a través de un compuesto intermedio que se llama, en inglés, *clorocodide*. Por ser este un proceso casero, la síntesis suele ser incompleta y el proceso de purificación, deficiente, por lo que no se eliminan los residuos de los reactivos utilizados. Es común que los usuarios se inyecten una mezcla contaminada y extremadamente ácida que daña los tejidos y puede producir trombosis en los vasos sanguíneos, abscesos y heridas profundas en el sitio de inyección (Azbel, Dvoryak, & Altice, 2013; Grund, Latypov, & Harris, 2013). Se piensa que el nombre de *krokodil* es un neologismo que hace alusión a la apariencia escamosa y grisácea de la piel dañada y al metabolito intermedio *clorocodide*. No existe uso médico para la desomorfinina y está controlada en Estados Unidos desde 1936.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La proliferación de cientos de nuevas sustancias psicoactivas y su distribución por medios electrónicos representa retos significativos a diferentes niveles. Por eso, es fundamental la cooperación internacional para emitir alertas epidemiológicas, recabar la información de la evolución del fenómeno de manera rápida y precisa, así como establecer medidas generales de regulación (National Drug Court Institute, 2014). Los diferentes sistemas de vigilancia emiten información periódica que ponen a disposición de cualquier persona interesada (King & Sedefov, 2007; UNODC, 2013; Evans-Brown *et al.*, 2015; UNODC, 2014). Es necesario tener presente que para la detección de nuevas drogas no funcionan los kits tradicionales para sustancias psicoactivas conocidas, por lo que se prefiere la detección por métodos analíticos más precisos como la cromatografía de gases o la cromatografía líquida de alta resolución (Namera, Kawamura, Nakamoto, Saito, & Nagao, 2015). Finalmente, es responsabilidad de los profesionales de la salud y del campo de la atención de las adicciones en general, mantenerse informados de la evolución de este fenómeno y alertar sobre sus riesgos a la población.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Donativo 239192 (SLC) y beca 38580 (MTRG) de Conacyt.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflictos de interés y son responsables del contenido del artículo.

AGRADECIMIENTOS

Las autoras agradecen a la M. en C. Araceli Hernández Mendoza por su apoyo para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

- Aarde, S.M., Creehan, K.M., Vanderwater, S.A., Dickerson, T.J., & Taffe, M.A. (2015). In vivo potency and efficacy of the novel cathinone α -pyrrolidinopentiophenone and 3,4-methylene dioxypyrovalerone: self-administration and locomotor stimulation in male rats. *Psychopharmacology*, 232, 3045-3055.
- Antoniou, T., & Juurlink, D.N. (2014). Synthetic cannabinoids. *Canadian Medical Association Journal*, 186(3), 210.
- Azbel, L., Dvoryak, S., & Altice, F.L. (2013). 'Krokodil' and what a long strange trip it's been. *International Journal of Drug Policy*, 24(4), 279-280.
- Baumann, M.H., Solis, E., Jr., Watterson, L.R., Marusich, J.A., Fantegrossi, W.E., & Wiley, J.L. (2014). Bath salts, spice, and related designer drugs: the science behind the headlines. *Journal of Neuroscience*, 34(46), 15150-15158.
- Castaneto, M.S., Gorelick, D.A., Desrosiers, N.A., Hartman, R.L., Pirard, S., & Huestis, M.A. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, 144, 12-41.
- Coppola, M., & Mondola, R. (2012). Synthetic cathinones: chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food". *Toxicology Letters*, 211(2), 144-149.
- Cottencin, O., Rolland, B., & Karila, L. (2014). New designer drugs (synthetic cannabinoids and synthetic cathinones): review of literature. *Current Pharmaceutical Design*, 20(25), 4106-4111.
- De la Torre, R., Farré, M., Roset, P.N., Pizarro, N., Abanades, S., Segura, M., ... Camí, J. (2014). Human pharmacology of MDMA. Pharmacokinetics, metabolism and disposition. *Therapeutic Drug Monitoring*, 26(2), 137-144.
- Evans-Brown, M., Gallegos, A., Francis, W., & Christie, R. (2015). *New psychoactive substances in Europe. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction*. Recuperado el 29 de marzo de 2015, de <http://www.emcdda.europa.eu/publications/2015/new-psychoactive-substances>.
- Gershman, J.A. & Fass, A.D. (2012). Synthetic cathinones ('bath salts'): legal and health care challenges. *Pharmacy and Therapeutics*, 37(10), 571-595.
- Gray, B.A., & Holland, C. (2014). Implications of psychoactive 'bath salts' use during pregnancy. *Nursing for Women's Health*, 18(3), 220-230.
- Grund, J.P., Latypov, A., & Harris, M. (2013). Breaking worse: the emergence of krokodil and excessive injuries among people who inject drugs in Eurasia. *International Journal of Drug Policy*, 24(4), 265-274.
- Hoyte, C.O., Jacob, J., Monte, A.A., Al-Jumaan, M., Bronstein, A.C., & Heard, K.J. (2012). A characterization of synthetic cannabinoid exposures reported to the National Poison Data System in 2010. *Annals of Emergency Medicine*, 60(4), 435-438.
- King, L.A., & Sedefov, R. (2007). *Early-warning System on New Psychoactive Substances: Operating Guidelines. The European-EMCDDA Joint Report. 2007*. Recuperado el 29 de marzo de 2015, de <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index52448EN.html>.
- Mechoulam, R., & Parker, L.A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology*, 64, 21-47.
- Musselman, M.E., & Hampton, J.P. (2014). "Not for human consumption": a review of emerging designer drugs. *Pharmacotherapy*, 34(7), 745-757.
- Namera, A., Kawamura, M., Nakamoto, A., Saito, T., & Nagao, M. (2015). Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicology*, 33, 175-194.
- National Drug Court Institute. (2014). *Designer drugs: What drug court practitioners need to know. Drug Court Practitioner Fact Sheet*. Recuperado el 29 de marzo de 2015, de <http://www.ndci.org/sites/default/files/nadcp/Designer%20Drugs.pdf>.
- National Institute of Drug Abuse. (2013). *MDMA (Ecstasy or Molly)*. Recuperado el 29 de marzo de 2015, de www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/mdma-ecstasy-or-molly.
- Prosser, J.M., & Nelson, L.S. (2012). The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 33-42.
- Rosenbaum, C.D., Carreiro, S.P., & Babu, K.M. (2012). Here today, gone tomorrow...and back again? A review of herbal marijuana alternatives (K2, Spice), synthetic cathinones (bath salts), kratom, Salvia divinorum, methoxetamine, and piperazines. *Journal of Medical Toxicology*, 8(1), 15-32.
- Seely, K.A., Lapoint, J., Moran, J.H., & Fattore, L. (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), 234-243.
- Spiller, H.A., Ryan, M.L., Weston, R.G., & Jansen, J. (2011). Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clinical Toxicology*, 49, 499-505.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2014). *Global Synthetic Drugs Assessment. United Nations publication*, No. E.14.XI.6. Recuperado el 29 de marzo de 2015, de <http://es.scribd.com/doc/225377483/2014-Global-Synthetic-Drugs-Assessment-Web#scribd>.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2013). *The challenge of new psychoactive substances. A report from the Global SMART Programme*. Recuperado el 29 de marzo de 2015, de http://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf.
- Valente, M.J., Guedes de Pino, P., Bastos, M.L., Carvalho, F., & Carvalho, M. (2014). Khat and synthetic cathinones: a review. *Archives of Toxicology*, 88, 14-45.
- Zawilska, J.B., & Wojcieszak, J. (2013). Designer cathinones. An emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Science International*, 231(1-3), 42-53.