



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“EFECTOS ADVERSOS DEL CONSUMO DE CATINONAS
SINTÉTICAS”**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA:
MALINALLI CAMACHO RUEDAS



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: M. EN C. LUCIA CORNEJO BARRERA
VOCAL: M. EN C. LUZ ALEJANDRA CASTILLO ALANIS
SECRETARIO: Q.F.B. JUAN DIEGO ORTIZ PALMA PEREZ
1er.SUPLENTE: DRA. ILIANA ELVIRA GONZALEZ HERNANDEZ
2° SUPLENTE: M. EN C. TANIA GÓMEZ SIERRA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LICENCIATURA EN CIENCIA FORENSE, FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

ASESOR DEL TEMA:

M en C Luz Alejandra Castillo Alanís

SUSTENTANTE:

Malinalli Camacho Ruedas

Índice	Página
INTRODUCCIÓN.....	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
OBJETIVO.....	8
METODOLOGÍA.....	8
ANTECEDENTES.....	10
ESTRUCTURA QUÍMICA Y DESIGNACIÓN.....	17
MÉTODOS ANALÍTICOS DE DETECCIÓN.....	26
<i>PRUEBAS TOXICOLÓGICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE CATINONAS EN MUESTRAS BIOLÓGICAS.....</i>	26
<i>INMUNOQUÍMICA.....</i>	28
<i>CROMATOGRAFÍA DE GASES-ESPECTROMETRÍA DE MASAS.....</i>	29
<i>CROMATOGRAFÍA LIQUIDA – ESPECTROMETRÍA DE MASAS.....</i>	31
FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL Y NEUROFARMACOLOGÍA.....	33
<i>“IN VITRO”.....</i>	33
<i>“IN VIVO”.....</i>	36
USO EN HUMANOS.....	38
<i>CASOS.....</i>	41
EFFECTOS TÓXICOS, FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS.....	44
<i>EFFECTOS TÓXICOS.....</i>	45
<i>EFFECTOS FÍSICOS.....</i>	46
<i>EFFECTOS PSICOLÓGICOS.....</i>	49
<i>TRATAMIENTO.....</i>	49
VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.....	50
DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO.....	52
<i>FASES METABÓLICAS.....</i>	53
<i>FARMACODINAMICA.....</i>	58
ESTATUS LEGAL.....	61
CONCLUSIONES.....	67

ABREVIATURAS.

2,4,5-TMMC, Trimetilmetcatinona.

3,4-DMMC, Dimetilmetcatinona.

3-FMC, Fluorometcatinona.

3-MMC, Metilmetcatinona.

4-BMC, Brefedrona o 4-bromometcatinona.

4-EMC, Etilmetilcatinona.

4-FC Fluorocatinona.

4-FMC, Flefedrona 4-fluorometcatinona.

4-MBC, Benzedrona o metilbencilcatinona.

4-MMC, Mefedrona o 4-metilmetcatinona.

AAPCC, Asociación Americana de Centros de Control de Envenenamiento por sus siglas en inglés.

BMDB, benzilaminometilenedioxifenilbutanona.

BMDP o **3,4-MDBC**, benzilaminometilenedioxifenilpropanona.

COMT, catecol O-metiltransferasa.

DART-MS, análisis directo por espectrometría de masas en tiempo real.

DAT, dopamina transportista.

DEA, Administración para el Control de Drogas por sus siglas en inglés.

DESI-MS, ionización por electrospray desorción

FPIA Inmunoensayo de fluorescencia polarizado.

GBL, gama butirólactona.

GC-MS, cromatografía de gases/ espectrometría de masas.

HPLC-MS, cromatografía de líquidos/espectrometría de masas.

IUPAC, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, por sus siglas en inglés.

LGS, Ley general de salud (México).

LSD, Dietilamida del ácido lisérgico.

MAO, enzima monoamino oxidasa.

MBDB, 3,4-metilendioxi- α -etil-N-metilfenetilamina.

MBDP, 3,4-metilendioxi- α -propil-N-metilfenetilamina.

MDEA, 3,4-metilendioxietafetamina.

MDMA, 3,4-metilendioxietafetamina.

MDPBP, metilenedioxirrolidinobutirofenona.

MDPPP, metilenedioxipirrolidinopropiofenona.

MDPV o MDPK, metilenedioxipirovalerona.

MEC o 4-MEC, Metiletcatinona.

MOPPP, metoxi pirrolidinopropiofenona.

MPBP, metilpirrolidinobutirofenona.

MPHP, metilpirrolidinohexanofenona.

MPPP, metilpirrolidinopropiofenona.

MS, espectros de masas.

NEB, Etilbufedrona.

NET, norepinefrina transportista.

NSP, nuevas sustancias psicoactivas.

OEDT Sistema de Alerta Temprana de la Unión Europea.

OMS, Organización Mundial de la Salud.

PBP, pirrolidinobutirofenona.

PCP, inmunoensayo fenciclidina.

PPP o α -PPP, α -pirrolidinopropiofenona.

PVP o α -PVP, α -pirrolidinovalerofenona.

SERT, serotonina transportista.

UNODC, Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito.

β k-DMBDB, Dibutilona o metilbutilona.

β k-EBDB, Eutilona.

β k-MBDB, Butilona.

β k-MBDP, Pentilona.

β k-MDDMA, Dimetilona.

β k-MDEA, Etilona.

β k-MDMA o MDMC, Metilona.

β k-N-metil-4-MAB o 4Me-MABP, Metilbufedrona.

β k-PBDB, Propilbutanona.

β k-PMMA, Metedrona o 4-metoximetcatinona.

ÍNDICE DE IMÁGENES, TABLAS Y GRÁFICOS.	Página
Tabla 1. Análisis químico proximal de 100 g de una mezcla de hojas frescas y tallo tierno del Kath	12
Figura 1. Situación legal del Khat en los Estados miembros de la Unión Europea y en Noruega, y cifras de incautación, en los casos en que se encuentran disponibles.	15
Figura 2. Estructura química comparativa de la catinona y la anfetamina	17
Figura 3. Estructura general de las Feniletilaminas.	18
Figura 4. Estructura química general de las catinonas sintéticas.	19
Tabla 2. Catinonas sintéticas más comunes.	20-21
Figura 5. Estructura química de los N-alquilados de las catinonas sintéticas.	22
Figura 6. A. Estructura química de 3,4-metilendioxi-N-alquilados de catinonas sintéticas y B. Relación estructural de las 3,4-metilendioxi-anfetaminas.	23
Figura 7. Estructura química de catinonas sintéticas derivadas de N-pirrolidina.	24
Figura 8. Estructura química de catinonas sintéticas con sustitución del anillo de 3,4-metilendioxi-N-pirrolidina.	25
Figura 9. Estructura de α -nafirona y β -nafirona.	25
Tabla 3. Cromatografía de gases-espectrometría de masas para la identificación de las catinonas sintéticas.	30-31

Tabla 4. Cromatografía líquida – espectrometría de masas para la identificación de catinonas sintéticas.	32-33
Figura 10. Fase I. Metabolismo de la catinona [R] reducción.	53
Figura 11. Metabolismo de efedrona y dimetilpropion. [R]=la reducción; [DM]= N-desmetilación.	54
Figura 12. Fase I. Metabolismo de mefedrona. [Ox] N-desmetilación [R] reducción. Fase II. Metabolitos de la mefedrona.	55
Figura 13. Fase I del metabolismo 3,4-metilendioxi-N-alquilados derivados de catinona. [R]=la reducción; [DA]=N-desalquilación; [DMN]=desmetilación; [M]= O-metilación.	57
Figura 14. Fase I. Vías metabólicas comunes a α -PVP y MDPV. [R]=la reducción; [OH]=hidroxilación; [DH]=des-hidrogenación; [Ox]=oxidación (Valente et al. 2014).	59
Figura 15. Estructuras químicas de la catinona, catina, norefedrina, anfetamina, y noradrenalina.	
Grafico 1. Número de incautaciones de nuevas sustancias psicotrópicas notificado por el Sistema de alerta rápida de la UE: desglose por clases principales de sustancias de incautaciones en 2013.	63

INTRODUCCIÓN.

En la actualidad encontramos drogas utilizadas para consumo humano entre las que se encuentran las llamadas catinonas sintéticas.

Su venta ilegal es creciente ya que los usuarios experimentan sensaciones eufóricas y estimulantes. Es vendida como polvo blanco que puede ser inhalado, ingerido por vía oral, resoplo, ahumado o inyectado.

La catinona es un alcaloide de origen natural fenilquilamina presente en la planta *Catha edulis (Khat)*. El Khat es un arbusto de hoja perenne que se utilizó de forma recreativa en partes de África y la península Arábiga durante muchos siglos. Tenía como norma social la masticación de las hojas. Sus efectos eufóricos y estimulantes se deben a sus principales ingredientes psicoactivos la catinona y la catina, pero por la naturaleza perecedera de las hojas del Khat y la disminución de la potencia de catinona, poco después de que se cortan las hojas de la planta, se han creado numerosas catinonas sintética como la mefedrona.

Las catinonas afectan a las personas de manera global, y consecuentemente afectan al conjunto de la sociedad.

El presente trabajo monográfico pretende informar detalladamente los efectos adversos de quien las consume, sean estos trastornos físicos como psicosociales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En la actualidad encontramos drogas utilizadas para consumo humano entre las que se encuentran las llamadas catinonas sintéticas que pueden producir euforia y un aumento en la sociabilidad y el deseo sexual, algunos usuarios experimentan paranoia, agitación y delirio alucinatorio; algunos incluso muestran comportamiento psicótico y violento y se han reportado muertes en varios casos. Su venta ilegal es creciente por los efectos que presentan; existe una necesidad de informar detalladamente estos efectos, para no confundirlos con los producidos por las anfetaminas.

OBJETIVO.

El presente trabajo tiene por objeto realizar una búsqueda intensiva de los efectos reportados en la literatura científica, que presentan las catinonas sintéticas, para servir como herramienta en la evaluación y análisis de los efectos que estas sustancias tienen sobre la persona que las consumen.

METODOLOGÍA.

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva y actualizada de información relacionada con el Khat, las catinonas sintéticas y los efectos que estas producen; para ello se utilizaron recursos disponibles en las bases de datos de la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM. Como estrategia de búsqueda se realizó una tabla de apoyo para la búsqueda de datos, esta tabla contiene los siguientes apartados:

- Año de la publicación. La bibliografía utilizada comprende los años 2010 a mayo 2016, salvo algunos casos, en que era necesario utilizar referencias anteriores comparadas con las utilizadas, en las que el valor histórico, era necesario utilizar.
- Tipo de publicación. Review o artículo original.
- Revista de publicación. Ethno-Pharmacology, Dovepress, Journal of Dual Diagnosis, Pediatric Neurology, Neuro Pharmacology, The Journal of Emergency Medicine, The Journal of Emergency Medicine, Toxicology Letters, Neuro Toxicology, European Journal Pharmacology, Pharmacology,

Biochemistry and a Behavior, "Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological, Psychiatry, Drug and Alcohol Dependence, Drug and Alcohol Dependence, International Journal of Drug Policy, ADDICTIVE DISORDERS & THEIR TREATMENT, Pediatric Emergency Care, Am J Forensic Med Pathol, Journal of ECT, Behavioural Pharmacology, Journal of Ethnopharmacology, Journal of Ethnopharmacology, Journal of Chromatography B, Journal of Molecular Structure, Forensic Science International, Forensic Science International, Forensic Science International.

- Palabras clave: Para facilitar la búsqueda de información dentro de las bases de datos, se hizo uso de palabras que tengan relación con el tema, entre ellas: Khat, Cathinone, Amphetamine, Appetite, Substituted cathinones, Synthetic cathinones, Bath salts, Methylone, MDPV, Methcathinone, Designer Drugs, Recreational drugs, Legal high, Drug markets, Drug use identities, Drug abuse.

Se obtuvieron un total de 224 artículos, que fueron ingresados dentro del gestor de referencias bibliográficas Mendeley®, que permite entre otras cosas, sincronizar y ordenar la información. Una vez encontrada la información, se leyó y clasificó en los diferentes capítulos del presente trabajo, de acuerdo a la información proporcionada.

ANTECEDENTES.

La planta de Khat fue descrita por primera vez durante una expedición a Egipto y Yemen en 1761-1763, por un botánico sueco llamado Peter Forskal, que nombro a la *C. edulis* como miembro de la familia *Celastraceae*. En 1775, Karsten Niebuhr, compañero de viaje de Forskal y el único sobreviviente de la expedición, nombró al Khat como *C. edulis Forsk* (Al-Motarreb et al. 2002)(Dhaifalah & Santavý 2004)(Kalix 1984).

El Kath (*Catha edulis*) es un árbol perenne que se da principalmente en el Cuerno de África y al suroeste de la península Arábiga. Durante siglos, la masticación de las hojas recién cortadas del Kath ha sido una tradición en las comunidades locales por sus efectos estimulantes. El consumo indica que arrancan las hojas tiernas de las ramas, metiéndolas en la mejilla y formando una bola al masticarla que puede abultarse casi al tamaño de una pelota de tenis, se mantiene en la mejilla hasta extraer y tragar el jugo, la bola posteriormente se desecha. Sin embargo, también se utiliza como té (*Abysinnian*, árabe o té de *Bushman*), como pasta, o como polvo seco. (Al-Mugahed 2008)(Odenwald 2007). Debido a su sabor astringente, los usuarios de Khat a menudo usan bebidas dulces o goma de mascar (Klein et al. 2012).

Su uso está identificado en ceremonias culturales y religiosas, incluyendo funerales y bodas (Valente et al. 2014). Empleado como un estimulante suave para tener mayor energía durante el trabajo, el mantenimiento de largos ayunos durante las oraciones, la facilidad para relacionarse socialmente y como mercancía para el comercio; como dote, y para resolución de disputas (Anderson & Carrier 2010)(Gebissa 2010). Mascar Khat es también un hecho habitual en lo que se conoce como sesiones de Khat, donde los hombres se reúnen después del trabajo y platican por varias horas. Estas sesiones son un fenómeno social y cultural importante en Yemen (Valente et al. 2014) y en muchos países de África Oriental, entre ellos Somalia, Etiopía, Uganda y Kenia (Al-Motarreb et al. 2002)(Al-Mugahed 2008)(Alem et al. 1999)(Dhaifalah & Santavý 2004)(Manghi et al. 2009)(Tesfaye et al. 2008). Su uso tradicional indígena, ha trascendido durante ocho siglos y difiere según el género; los hombres la utilizan con más frecuencia que las mujeres

(Anderson & Carrier 2010)(Gebissa 2010). Aunque ambos sexos pueden referirse a la conservación de la tradición para explicar el consumo de Khat, según los informes, los hombres usan Khat para fines laborales y recreativos mientras que el uso de las mujeres es a menudo por sus beneficios a la salud como el alivio del dolor de cabeza, pérdida de peso y durante el parto (Stevenson et al. 1996). A pesar de la evidencia clínica, en contrario los usuarios creen que el Khat disminuye la depresión y reconocen los efectos negativos del consumo de Khat como el insomnio y otras desregulaciones del sueño, irritabilidad y malestar durante la abstinencia (Wabe, 2011)(Stevenson et al. 1996) (Gebissa 2010) (Nakajima et al. 2014)(Bongard et al. 2011) (al'Absi, Lemieux, et al. 2014) (al'Absi, Nakajima, et al. 2014),.

Informes recientes estiman que hasta un 90% de los hombres adultos y aproximadamente el 50% de la población adulta en general consumen Khat sobre una base diaria. En una sola sesión de Khat, se mastican durante 4 a 6 horas de 100 a 500 gramos de hojas aproximadamente (Feyissa & Kelly 2008).

La aceptación de la planta del Kath entre los indígenas no solo se debe al ámbito sociocultural, sino, también a sus efectos similares con las anfetaminas. Las hojas de Khat frescas contienen más de cuarenta compuestos, incluyendo alcaloides, taninos, flavonoides, terpenoides, esteroides, glucósidos, aminoácidos, vitaminas y minerales. La tabla 1 derivada de la Encuesta de Nutrición de Etiopía en 1959 reporta el contenido de minerales y otras vitaminas en 100 g de una mezcla de hojas frescas y una pequeña cantidad de tallo tierno (Balint et al. 2009)(Cox 2003)(Halbach 1972)(Kalix 1984).

Análisis	Contenido
Cenizas	1.6 %
Fibra	2.7 %
Proteína	5.2 %
Niacina	14.8 mg
Tiamina	<0.05 mg
Riboflavina	<0.05 mg
B-carotenos	1.8 mg
Calcio	290 mg
Hierro	18.5 mg

Tabla 1. Análisis químico proximal de 100 g de una mezcla de hojas frescas y tallo tierno del Kath (Halbach 1972).

En el primer intento de identificar el principio activo de Khat se reportó por Fluckiger y Gerock en 1887, quienes detectaron un compuesto psicoactivo que llamaron katin o catina de peso molecular 151.21 g/mol, que más tarde fue identificado por Wolfes en 1930 como (+) - pseudoefedrina, un alcaloide de efedra (Valente et al. 2014). Durante las tres décadas siguientes se consideró que la catina era el principal componente activo del Kath, sin embargo había evidencia del efecto estimulante de catina insuficiente para ser considerado como único responsable de los efectos farmacológicos (Kalix 1984)(Halbach 1972)(Szendrei 1980)(Zelger et al. 1980). Así en 1975, un β k análogo y precursor de la catina, el (-) - α -aminopropiofenona o catinona, de peso molecular de 149.19 g/mol (Kalix 1992) se aisló en el Laboratorio de Estupefacientes de las Naciones Unidas en 1975. Los primeros estudios mostraron que la catinona es de 7 a 10 veces más potente que la catina, pero se degrada rápidamente, lo que explica la necesidad de masticar las hojas frescas de Khat (Cox 2003)(Kalix 1984)(Kelly 2011a)(Knoll 1979)(Nencini & Ahmed 1989). La

catinona se encuentra presente entre 78 a 343 miligramos por 100 gramos de hojas frescas (Arunotayanun & Gibbons 2012)(Klein et al. 2012)(Sakitama et al. 1995), en presencia de oxígeno, se oxida y se descompone (Griffiths et al. 1997) y pierde actividad en corto tiempo haciendo que la catinona sea fisiológicamente inactiva después 36 horas aproximadamente. Es por esta razón que para obtener la máxima potencia del Khat éste debe ser recogido en la mañana y masticado por la tarde (Baron 1999).

El uso de Khat fue, durante muchas décadas confinado a las regiones donde crece *C. edulis*. Sin embargo, masticar Khat se ha globalizado, debido a la mejora de las rutas de distribución, la aparición de mercados en línea para las hojas de Khat frescas y a la inmigración procedente de países de origen a Europa y EE.UU.(Alem et al. 1999)(Cox 2003)(Feyissa & Kelly 2008)(Griffiths et al. 2010).

Mascar las hojas de Khat se caracteriza por un inicio rápido de sus efectos psicoestimulantes. Los usuarios a menudo describen el aumento de la energía, la emoción y las sensaciones de euforia, que históricamente dieron lugar a su uso para el tratamiento de los síntomas de la melancolía y la depresión. Los usuarios también experimentan un mejor sentido de alerta, aumentan su autoestima, y la capacidad de concentrarse, asociar ideas y comunicarse, lo que contribuye en gran medida al carácter social de esta tradición (Alem et al. 1999)(Cox 2003)(Dhaifalah & Santavý 2004). Los efectos físicos o psicológicos desagradables surgen justo después de que los usuarios dejan de masticar las hojas, pero los síntomas como inquietud, ansiedad y alucinaciones hipnagógicas se pueden experimentar también durante el proceso de masticación (Balint et al. 2009)(Cox 2003)(Granek et al. 1988). El consumo de Khat puede inducir el abuso, tolerancia y dependencia (Coppola & Mondola 2012). A pesar de la dependencia inducida, el Khat parece ser menos propenso que las anfetaminas o la cocaína por la dependencia inducida, los alcaloides del Khat tienen el potencial para inducir trastornos de adicción (Halbach 1972). La tolerancia inducida con el Khat parece ser más rápida que la de las anfetaminas y hay una tolerancia cruzada entre las anfetaminas y la catinona (Foltin & Schuster 1982).

Las hojas de Khat se identifican por muchos nombres locales como *qat*, *qaat*, *chat* y *miraa*. Las hojas frescas se recolectan por la mañana y son envueltas en hojas de plátano con el fin de preservar su frescura; vendidas en paquetes de aproximadamente 200 gramos. Masticar un paquete por día se considera un consumo moderado y habitual. Hay varios tipos de paquetes de Khat disponibles y los precios varían de acuerdo a la calidad y la potencia de sus efectos. En los países de África del Este, las hojas de Khat pueden costar \$0.5 US para las del tipo más barato y menos potente, y hasta \$20 US por kilo de hojas más limpias y más fuertes. En Reino Unido, el precio de cada paquete oscila de 3 a 7 libras (\$4.7 a \$11 US), pero pueden llegar a los \$50 US en los EE.UU.(Balint et al. 2009)(Cox 2003)(Fasanmade et al. 2007)(Hansen 2010)(Klein et al. 2009)(Klein et al. 2012)(Patel et al. 2005).

Los datos más recientes disponibles muestran que en quince estados miembros de la Unión Europea y en Noruega (Fig. 1) han impuesto controles del Khat como estupefaciente ilegal. Por el contrario, los Países Bajos y el Reino Unido han adoptado un régimen de permisividad y autorizan la importación, el comercio y el consumo de Khat como producto vegetal. Recientemente, el Consejo Asesor sobre el Abuso de Drogas (Advisory Council on the Misuse of Drugs) del Reino Unido y diversos expertos en los Países Bajos recomendaron mantener la actual situación legal. En los diez Estados miembros restantes, el status del Khat no es objeto de ningún control. Hungría por su parte no controla el Khat, pero dispone de datos sobre incautaciones debido al control de las catinonas (Odenwald 2008).

No se dispone de información fiable sobre las importaciones de Khat hacia la Unión Europea, ni sobre los flujos intraeuropeos de este producto. Los dos puntos de entrada principales son: Londres, con unas 300 toneladas estimadas de Khat por año, procedente fundamentalmente de Kenia y Etiopía, y Ámsterdam. Por ejemplo, Alemania y Suecia han interceptado 30 y 11 toneladas de Khat en 2008 respectivamente, mientras que Noruega interceptó 8 toneladas el año anterior. En las conexiones viarias entre los Países Bajos y Escandinavia son interceptadas cantidades cada vez mayores. También se ha incautado Khat en vuelos con destino

a Norteamérica, indicio de que la Unión Europea actúa como lugar de tránsito hacia otros puntos de destino (Odenwald 2008).



Figura 1. Situación legal del Khat en los Estados miembros de la Unión Europea y en Noruega, y cifras de incautación, en los casos en que se encuentran disponibles (Odenwald 2008).

Se estima que de 2003 a 2004, el Khat proporcionó el 15 % de los ingresos por exportación en Etiopía (unos 413 millones de dólares estadounidenses de 1990 a 2004), lo que situó a esta droga en el segundo lugar de la clasificación de productos de exportación. En los países del cinturón del Khat, la producción, el transporte, el procesado y las ventas constituyen importantes fuentes de empleo. En la actualidad, el cultivo se está trasladando a áreas no tradicionales de Etiopía, Kenia, Sudáfrica, Sudán y Uganda. A diferencia del café, el algodón y el cacao, los precios del Khat han registrado fluctuaciones moderadas, lo que brinda a los agricultores un medio de vida seguro. Dada su resistencia a la sequía y su escaso requerimiento en cuanto a mano de obra, el Khat constituye una opción atractiva para los productores rurales. En los países productores, el cultivo intensivo de Khat ha tenido graves consecuencias medioambientales y ha despertado cierta inquietud en materia de seguridad alimentaria. Recientemente, se han propuesto programas de reducción

de la demanda de Khat, pero hasta la fecha su aplicación no está ampliamente generalizada (Odenwald 2008). Por lo que la prohibición de Khat ha fallado en promover la integración, inclusión social y la prosperidad económica de la comunidad somalí y las comunidades productoras de Khat en general (Klein et al. 2012).

La catinona y la catina son conocidos como catinonas de origen natural o anfetaminas naturales, pero debido a la naturaleza perecedera de la planta de Khat se han creado numerosas versiones sintéticas (Ali et al. 2011)(McClean et al. 2012)

La Catinona apareció en los mercados israelíes para recreación a principios del 2000, en cápsulas de 200 miligramos bajo la marca '*Hagi-gat*', que se vende como un psicoestimulante natural y afrodisiaco (Bentur et al. 2008). En general las primeras generaciones de catinonas sintéticas que se venden en los mercados surgieron a mediados de 2000 bajo el nombre de la marca "*Exploración*" en los Países Bajos y Japón, y más tarde en Australia y Nueva Zelanda (Valente et al. 2014). Las principales rutas de venta están en el mercado de internet por ser de fácil acceso, bajo el nombre "smartshops". Las catinonas sintéticas incluyen a la mefedrona, junto con metilona (3,4-metilendioxi-N-metilcatinona, β k-MDMA) y MDPV (3,4-metilenedioxypirovalerona). Y éstas a su vez se incluyen en un grupo más grande de sustancias psicoactivas que en general son designadas como "euforizantes legales" y consumidos indiscriminadamente por sus efectos farmacológicos análogos con la cocaína y la anfetamina. Generalmente se encuentran marcados como: «no apto para el consumo humano», y son vendidos como "alimento para plantas" o "sales de baño" con el fin de eludir las restricciones legislativas en varios países (A. L. Bretteville-Jensen et al. 2013)(Fass et al. 2012)(Van Hout & Brennan 2015)

En muchos países la regulación de las catinonas sintéticas ya está expuesta, sin embargo, es compleja ya que son fácilmente reemplazados por nuevos compuestos después de modificaciones menores en sus estructuras. En consecuencia, por cada compuesto que se consigue prohibir, nuevos y más potentes análogos llegarán a los mercados ilícitos de drogas (Valente et al. 2014).

ESTRUCTURA QUÍMICA Y DESIGNACIÓN.

Las catinonas sintéticas son derivados de fenilalquilamina y están íntimamente relacionadas con las anfetaminas por su estructura química. Dentro de su estructura cuentan con una cadena lineal de tres carbonos, en donde el primer carbono, está unido al grupo fenilo y el segundo carbono a un grupo amino, su diferencia radica en el primer carbono, en el cual la catinona tiene sustituido el hidrógeno por una cetona (fig. 2). Tanto las anfetaminas como catinonas contienen dos estereoisómeros (Valente et al. 2014).

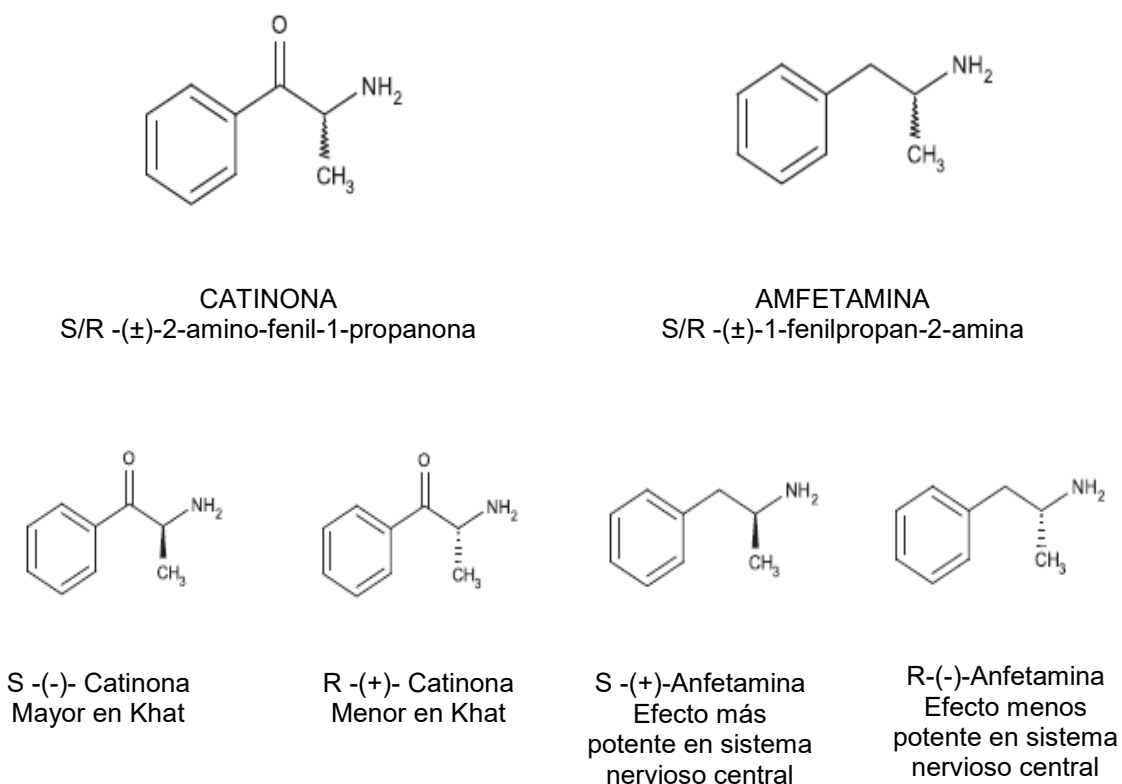


Figura 2. Estructura química comparativa de la catinona y la anfetamina (Lemieux et al. 2015)

En 1970 las Naciones Unidas informaron que sólo existía el enantiomero S de la catinona en el Khat (Szendrei 1980), pero un informe posterior sugiere que una pequeña cantidad del enantiómero R también está presente en el Khat (Dawson et al. 1994). La anfetamina y la catinona son lipofílicas y pueden atravesar fácilmente

la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la adición de una cetona hace a la catinona más polar, por lo tanto, menos lipófila con relación a la anfetamina. Esta diferencia se manifiesta fisiológicamente ya que la catinona se encuentra relativamente más débil que la anfetamina en sus interacciones con el Sistema Nervioso Central para producir diversos síntomas. No obstante, el alto grado de similitud en la estructura y los efectos neurofisiológicos de la catinona y la anfetamina han llevado a algunos a referirse a las catinonas como "khataminas" (Islam et al. 1990).

Las catinonas sintéticas son una familia muy amplia de beta-cetofenetilamina (2-amino-1-fenil-1-propanona). La estructura general de las fenetilamina se observa en figura 2. Las feniletilaminas sustituidas forman un grupo amplio y diverso de compuestos que incluye algunos alcaloides, neurotransmisores, hormonas, estimulantes, alucinógenos, entactógenos, anorexígenos, broncodilatadores y antidepresivos. La estructura de la feniletilamina puede encontrarse también en sistemas de anillo complejo como en el sistema ergolina del LSD o en el sistema morfinano de la morfina. Las feniletilaminas sustituidas llevan sustituyentes sobre el anillo bencénico, la cadena lateral o el grupo amino; tal como se muestra en la siguiente figura:

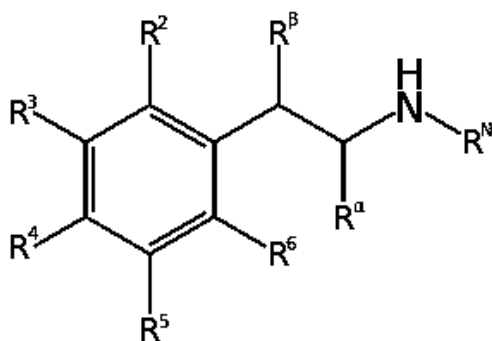


Figura 3. Estructura general de las Feniletilaminas.

Las anfetaminas son feniletilaminas que tienen un grupo metilo (CH₃) en el átomo de carbono alfa, es decir, el adyacente al grupo amino en la cadena lateral. Las catecolaminas son feniletilaminas con dos grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4 del anillo bencénico. Ejemplos de fenetilaminas son las hormonas y los

neurotransmisores de dopamina, adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina). Los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina son feniletilaminas que llevan un grupo carboxilo (COOH) en la posición alfa.

La nomenclatura de las catinonas al igual que con las anfetaminas son comunes tanto por el sistema IUPAC (Unión Internacional de Química Pura y Aplicada, por sus siglas en inglés) y la nomenclatura no estándar. El uso de acrónimos también está muy extendido. Como consecuencia de los betaceto sustituyentes, también es práctica común y ampliamente aceptada, el uso de siglas de anfetamina con el prefijo "βk".(Paillet-Loilier et al. 2014)

Los patrones de sustitución más comunes de las catinonas sintéticas en cuatro posiciones en la molécula se muestran en la figura 4; en el átomo de carbono unido al carbono en la posición alfa (R1), en el átomo de nitrógeno (R 2 y R 3), y en el grupo fenilo (R 4).

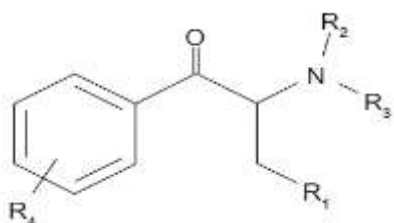


Figura 4. Estructura química general de las catinonas sintéticas (Paillet-Loilier et al. 2014).

La tabla 2 presenta el listado con las catinonas sintéticas más comunes, en ella se describen los diferentes grupos funcionales sustituidos en sus radicales R, se incluyen grupos como alquilo, alcoxi, alquilendioxi, haloalquilo, haluro, y fenilo; todos ellos compuestos quirales, pudiendo existir estereoisómeros. Se pueden encontrar las diferencias de las catinonas sintéticas ilimitadas con una simple adición de un grupo metilo.

NOMBRES COMUNES	NOMBRES QUÍMICOS
Amfepramona o dietilpropion	2-dietilamino-1-fenil-propanona
Benzedrona o metilbencilcatinona o 4-MBC	1-(4-metilfenil)-2-bencilamino-1-propanona
BMDB	2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona
BMDP o 3,4-MDBC	2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona
Brefedrona o 4-bromometcatinona o 4-BMC	1-(4-bromofenil)-2-(metilamino)-1-propanona
Bufedrona	2-(metilamino)-1-fenil-1-butanona
Bupiron	1-(3-clorofenil)-2-(terbutilamino)-1-propanona
Butilona o β k-MBDB	2-(metilamino)-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona
Catinona	2-amino-1-fenil-1-propanona
Dibutilona o metilbutilona o β k-DMBDB	2-(dimetilamino)-1-(3,4-metilendioxyfenil)-1-butanona
Dimetilona o β k-MDDMA	1-(1,3-benzodioxol-5-y1)-2-(dimetilamino)-1-butanona
Dimetilmetcatinona o 3,4-DMMC	1-(3,4-dimetilfenil)-2-(metilamino)-1-propanona
Efedrona o metcatinona	2-(metilamino)-1-(4etilfenil)-1-propanona
Etilbufedrona o NEB	2-(etilamino)-1-fenil-1-butanona
Etilcatinona o etcatinona o etilpropion	2-(etilamino)-1-fenil-1-propanona
Etilmetilcatinona o 4-EMC	2-(metilamino)-1-fenil-1-propanona
Etilona o β k-MDEA	2-(etilamino)-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona
Eutilona o β k-EBDB	1-(1,3-benzodioxol-5-y1)-2-(etilamino)-1-butanona
Flefedrona o 4-fluorometcatinona o 4-FMC	2-(metilamino)-1-(4-fluorofenil)-1-propanona
Fluorocatinona o 4-FC	2-amino-1-(4-fluorofenil)-1-propanona
Fluorometcatinona o 3-FMC	2-(metilamino)-1-(3-fluorofenil)-1-propanona
Isoetcatinona	2-(etilamino)-1-fenil-2-propanona
Isopentadrona	2-(metilamino)-1-fenil-2-pentanona
MDMPP	1-(3,4-metilendioxfenil)-2-metil-2-pirolidinil-1-propanona
MDPDP	1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(1-pirolidinil)-1-butanona
MDPPP	1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(1-pirolidinil)-1-propanona
MDPV o MDPK	1-(3,4-metilendioxfenil)-2-pirrolidinil-1-pentanona
Mefedrona o 4-metilmetcatinona o 4-MMC	2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)-1-propanona
Metamfepramona o dimetilcatinona o dimetilpropion	2-dimetilamino-1-fenil-1-propanona
Metedrona o 4-metoximetcatinona o β k-PMMA	1-(4-metoxifenil)-2-(metilamino)-1-propanona
Metilbufedrona o 4Me-MABP o β k-N-metil-4-MAB	2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)-1-butanona
Metiletcatinona o 4-MEC	2-(etilamino)-1-(4-metilfenil)-1-propanona
Metilmetcatinona o 3-MMC	2-(metilamino)-1-(3-metilfenil)-1-propanona
Metilona o MDMC o β k-MDMA	2-metilamino-1-[3,4-metilendioxfenil]-1-propanona
MOPPP	4'-metoxy- α -pirrolidinovalerofenona
MPBP	1-(4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-butanona
MPHP	4'-metil- α -pirrolidinovalerofenona
MPPP	4'-metil- α -pirrolidinovalerofenona
Nafirona	1-naftalin-2-y1-2-pirrolidin-1-y1-1-pentanona

Propilbutanona o β k-PBDB	2-(propilamino)-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona
Pentedrona o etil-metcatinona	2-(metilamino)-1-fenil-1-pentanona
Pentilona o β k-MBDP	2-(metilamino)-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-pentanona
PBP	1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-butanona
PEP	1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-hepnona
PPP	1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-propanona
PVP	1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona
Pirovalerona	1l-(4-metilfenil)-2-(1-pirrolidinil)-pentanona
Trimetilmetcatinona o 2,4,5-TMMC	2-(metilamino)-1-(2,4,5-trimetilfenil)-1-propanona

Tabla 2. Catinonas sintéticas más comunes (Paillet-Loilier et al. 2014).

Se consideran principalmente cuatro familias:

La primera familia es de los N-alquilados se presenta en la figura 5 en las posiciones R1, R2, R3, y R4; se incluye sustancias que se sintetizaron principalmente con fines terapéuticos, es decir, anorexígenos como la dietilpropion y dimetilpropion; y antidepressivos como el bupropion y derivados. Además, se introduce el mercado de drogas recreativas como etcatinona, metcatinona, mefedrona, flefedrona (y su isómero 3-FMC), 4-MEC, metedrona, bufedrona, pentedrona, y 3,4-DMMC (Valente et al.2014).

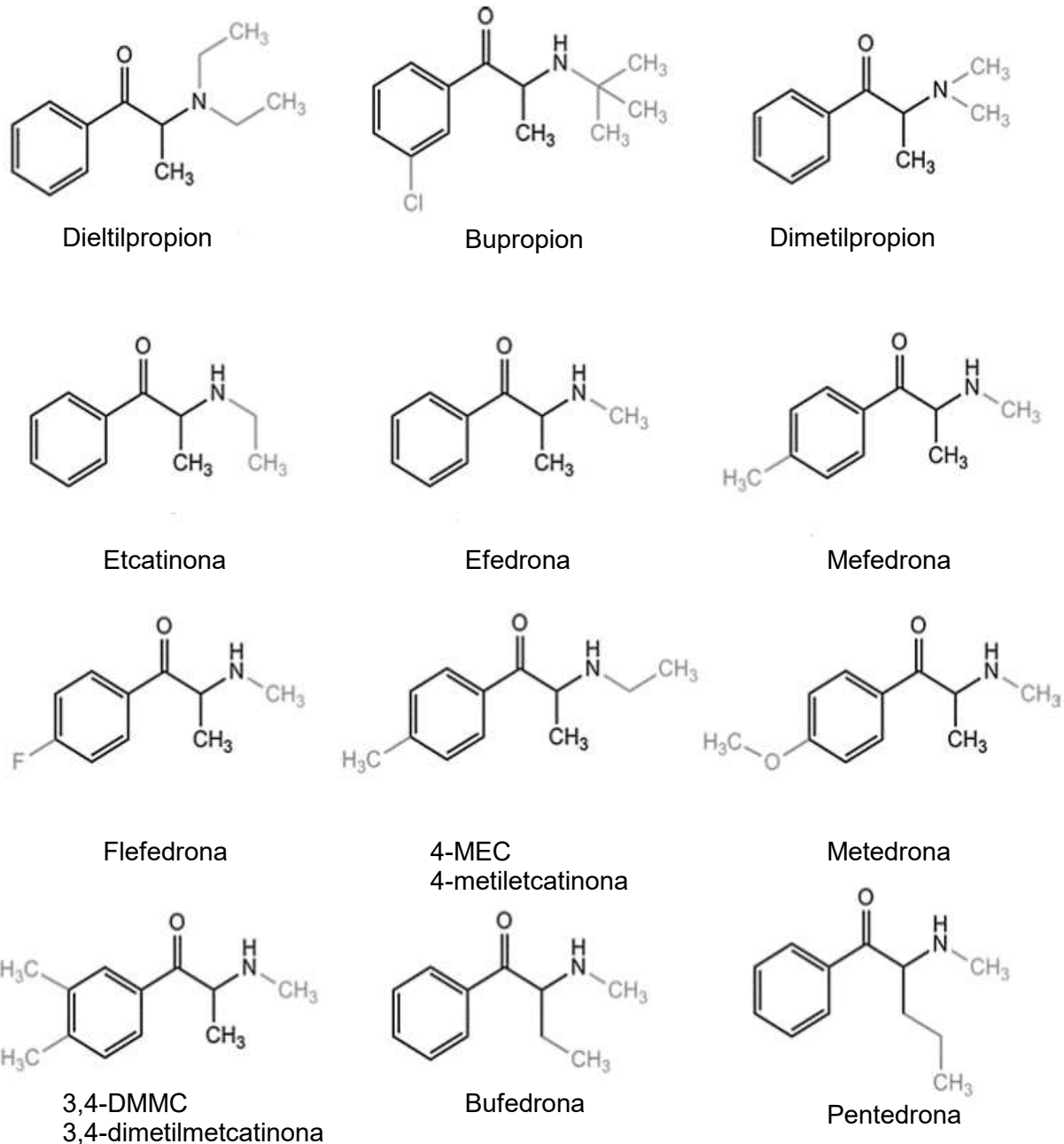


Figura 5. Estructura química de los N-alkilados de las catinonas sintéticas (Valente et al. 2014).

La segunda familia en lugar de una alquilación o halogenación en R4, presenta un grupo 3,4-metilendioxi que se puede añadir al anillo bencílico (Dal Cason et al. 1997). Este grupo abarca los derivados N-metilados y N-etilados: metilona y etilona; también butilona y pentilona, que resultan de una alquilación en R1 y R2, respectivamente (Fig. 6a). Es importante destacar que esta familia de catinonas

sintéticas es estructuralmente similar al 3,4-metilendioxi-amfetaminas (Fig. 6b), algunos de los cuales son conocidas regularmente como sustancias de abuso: MDMA, MDEA (3,4-metilendioxi-etilamfetamina) y MBDB (3,4-metilendioxi- α -etil-N-metilfenetilamina) (Zaitzu et al. 2011).

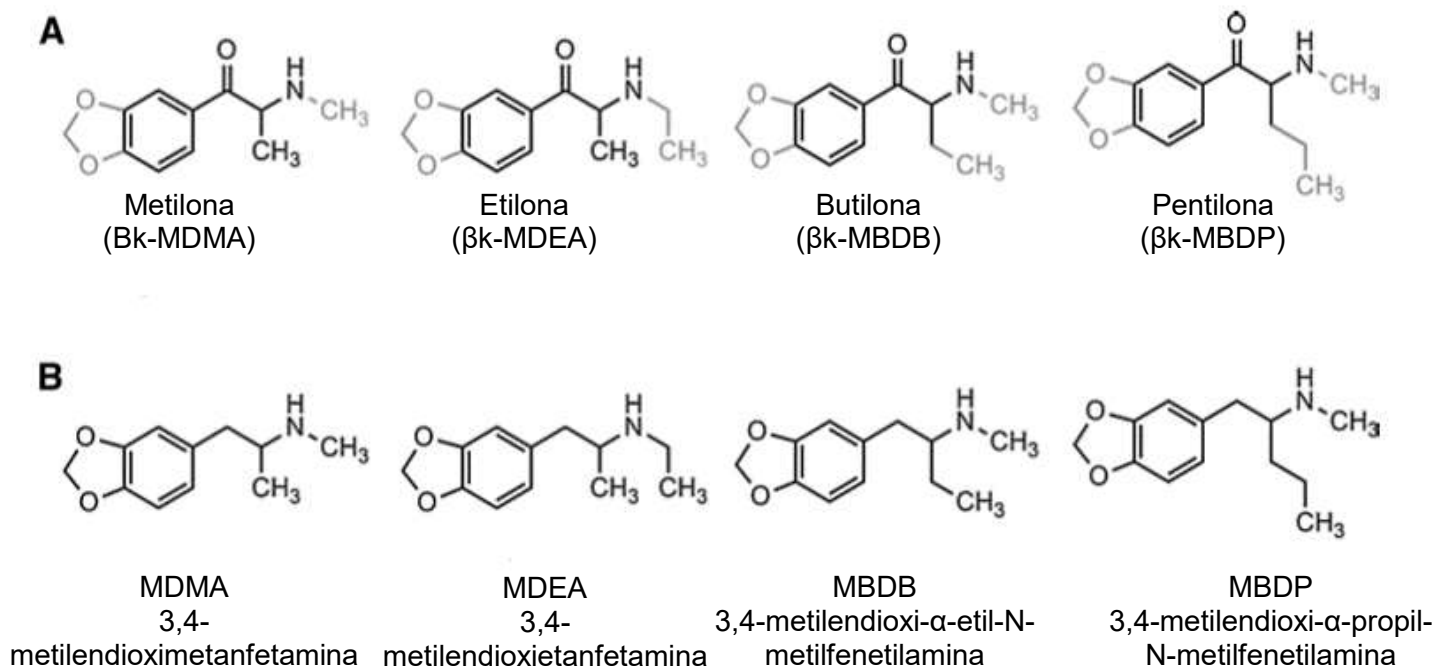


Figura 6. A. Estructura química de 3,4-metilendioxi-N-alquilados de catinonas sintéticas y B. Relación estructural de las 3,4-metilendioxi amfetaminas (Valente et al. 2014).

La tercera familia de catinonas sintéticas es la de pirrolidinofenona, que se caracteriza por una sustitución pirrolidinilo en el átomo de nitrógeno (Westphal et al. 2007). Estos compuestos son derivados de α -PPP (Fig. 7). MPPP es el resultado de una metilación del anillo de α -PPP, y la alquilación a R1 de MPPP produce MPBP, pirovalerona, y MPHP. α -PVP es resultado de la inserción de un grupo etilo en R1, mientras que una sustitución 4-metoxi en el anillo de α -PPP conduce a la formación de MOPPP. La α -metilpropiofenona-4-metil- α -pirrolidino-, que resulta de una metilación de MPPP en el carbono unido al grupo amino, esta es la única catinona sintética que tiene una sustitución de alquilo en este punto y no existe información adicional (Valente et al. 2014).

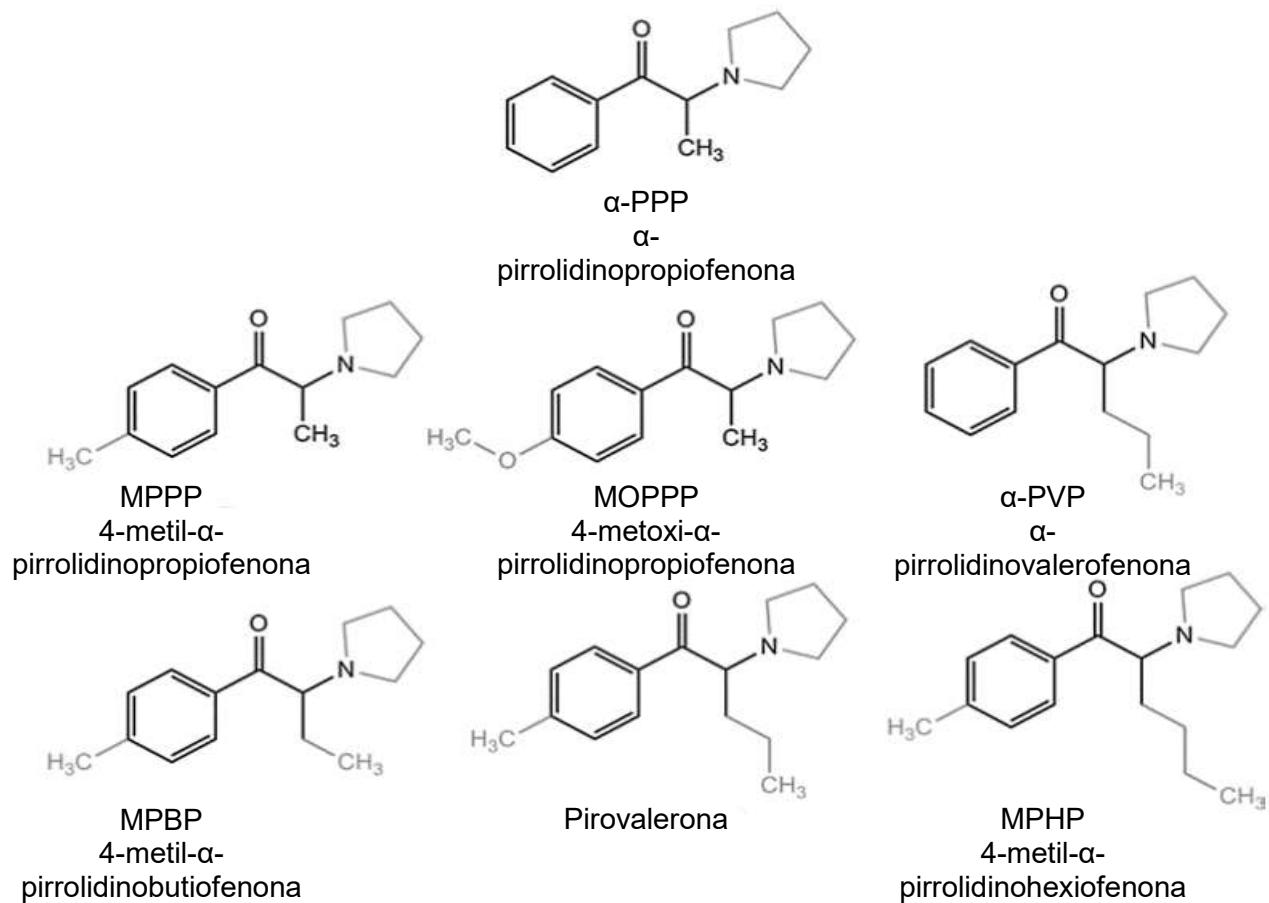


Figura 7. Estructura química de cationas sintéticas derivadas de N-pirrolidina (Valente et al. 2014).

De la combinación de estos dos últimos grupos aparece la familia de cationas sintéticas que tiene tanto la sustitución del anillo de 3,4-metilendioxi y el resto N-pirrolidina (Kelly 2011a), que son: MDPPP, MDPBP, y MDPV (Fig. 8) (Valente et al. 2014).

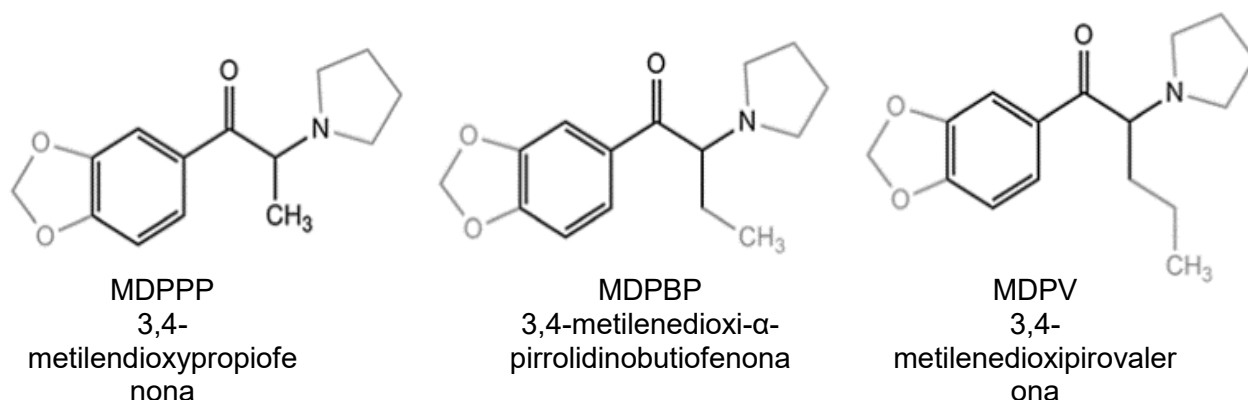


Figura 8. Estructura química de catinonas sintéticas con sustitución del anillo de 3,4-metilendioxi-N-pirrolidina (Valente et al. 2014).

Nafirona es un derivado de segunda generación que presenta un anillo de naftilo, muestra una característica estructural única, que no se ve en ninguna otra catinona sintética reportada hasta el momento. Se demostró que productos NRG-1, generalmente anunciados con contenido de nafirona, pueden contener los dos isómeros de este compuesto: β -nafirona y α -nafirona (Fig. 9), y no sólo el isómero β , como se describe en regularmente la literatura (Brandt, Wootton, et al. 2010).

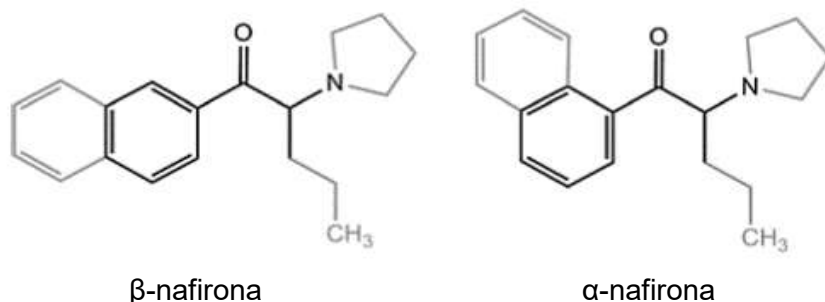


Figura 9. Estructura de α -nafirona y β -nafirona (Valente et al. 2014).

Aparte de sus nombres comerciales habituales, las catinonas sintéticas son vendidas bajo nombres coloquiales como “sales de baño”, “alimento para plantas” o productos químicos de investigación. Pueden hacer referencia a los nombres específicos, como “miau-miau”, “MCAT”, “meph”, “subcoca-1”, y así

sucesivamente, por la mefedrona o marcas genéricas como “Energía 1, 2 o 3 (NRG 1, 2 o 3)”, “ventisca”, “seda azul”, “la nieve de Marfil”, “vainilla sky” entre otros (Paillet-Loilier et al. 2014).

MÉTODOS ANALÍTICOS DE DETECCIÓN.

Las catinonas sintéticas no pueden ser detectadas a través de pruebas para drogas estándar, generalmente se emplean técnicas de inmunoensayo que se aplican en la detección de las metanfetaminas, dichas pruebas no logran detectar a las catinonas sintéticas pero arrojan resultados falsos-positivos para algunas (Ojanperä et al. 2011)(Coppola & Mondola 2012). Se requiere de técnicas de análisis mucho más sensibles y específicas tal como lo es como la cromatografía de gases/ espectrometría de masas (GC/MS) o cromatografía líquida/ espectrometría de masas (HPLC/MS) (Coppola & Mondola 2012). El análisis del cabello también ha sido previamente utilizado para detectar el uso crónico de drogas recreativas como la cocaína y las anfetaminas, en particular en el análisis postmortem la concentración detectada para el pelo de mefedrona y metedrona se encuentra entre 4.2 a 4.7 ng/mL y 29 a 37 ng/mL, respectivamente (Torrance & Cooper 2010)(Wikström et al. 2010). En un estudio en modelo de rata muestra que la metilona se encuentra suficientemente incorporada en el pelo, mientras la catinona y metcatinona están mal incorporadas (Kikura-Hanajiri et al. 2007).

PRUEBAS TOXICOLÓGICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE CATINONAS EN MUESTRAS BIOLÓGICAS

Para la identificación de las catinonas sintéticas es necesaria la preparación de la muestra caracterizada principalmente por las separaciones basadas en el reparto entre fases. Dentro de las técnicas de separación más importantes se tiene el reparto selectivo del analito o el interferente entre dos fases no miscibles; cuando la muestra se encuentra inicialmente en una de las fases, la separación recibe el nombre de extracción, para describir el proceso se identifican los estados físicos del proceso de separación, nombrando primero la fase que contiene la muestra (Harvey 2000)

La extracción simple es aquella en donde la muestra se extrae en uno o más tiempos con porciones de la segunda fase. Existen varias técnicas de extracciones simples, entre ellas líquido-líquido, líquido-sólido, sólido-líquido y gas-sólido (Harvey 2000). La extracción líquido-líquido es una de las técnicas de separación más importante utilizada en los laboratorios medioambientales, clínicos e industriales. Consiste en pasar dos líquidos inmiscibles en un embudo de decantación que se somete a la agitación para aumentar la superficie de contacto entre las dos fases; una vez completada la extracción se deja que los líquidos se separen, de forma que el de mayor densidad se deposite en la parte inferior del embudo. En la mayoría de los casos una de las fases es acuosa y la otra es un disolvente orgánico, el éter dietílico o el cloroformo. El soluto se encuentra inicialmente en una de las fases, pero tras la extracción aparece en las dos fases. También se pueden efectuar en envases que contienen la muestra, añadiendo el disolvente extractante cuando se recoge la muestra. La eficacia de la extracción líquido-líquido depende de las constantes de equilibrio para el reparto del soluto entre las dos fases y las reacciones secundarias en las que pueda intervenir el soluto (Harvey 2000).

En la extracción de fase sólida se hace pasar la muestra por un cartucho que contiene partículas sólidas, que actúan como material adsorbente. En el caso de muestras líquidas el adsorbente sólido se aísla en un disco y en una columna. La elección del adsorbente depende de las propiedades de las especies que han de ser retenidas y de la matriz en la que se encuentran. En muchos procedimientos analíticos, las extracciones de fase sólida han sustituido a las extracciones líquido-líquido gracias a la facilidad de su uso, a la mayor rapidez de la extracción, al menos volumen de disolvente necesario y a su mayor capacidad para concentrar los analitos (Harvey 2000).

La microextracción de fase sólida consisten en colocar fibra de sílice en el interior de una aguja de jeringa. La fibra, que está revestida de una fina película orgánica como, por ejemplo, poli (dimetilsiloxano), se lleva hasta la muestra empujando el émbolo y se deja expuesta esta última durante un tiempo pre-establecido. A continuación, se hace retroceder la fibra hacia la aguja y se transfiere a un cromatógrafo de gas para su análisis (Harvey 2000).

Existen extracciones continuas que pueden hacerse incluso cuando el coeficiente de partición de componente de interés es desfavorable, siempre que todos los demás componentes de la muestra tengan coeficientes de partición significativamente menores. No obstante, como el coeficiente de partición es desfavorable, la extracción simple no será cuantitativa. Por tanto, la extracción se lleva a cabo con un paso continuo de la fase extractora por la muestra hasta que se completa la extracción cuantitativa (Harvey 2000).

Se han propuesto diferentes técnicas de preparación de muestras para las catinonas, incluyendo la extracción básica líquido-líquido (Ammann et al. 2012) y el método de extracción en fase sólida (Mayer et al. 2012). Los cartuchos de extracción disponibles comercialmente Toxi.tubesA® (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE.UU.), puede ser considerados como una opción muy viable para extraer estos compuestos (Paillet-Loilier et al. 2014). Se encuentran reportes en los que para LC-MS-MS (cromatografía de líquidos- espectrometría de masas- espectrometría de masas), fue recomendado antes de la inyección de la sustancia en el sistema de cromatográfico la precipitación de las proteínas en metanol desnaturizando y centrifugando la muestra (Sørensen 2011).

INMUNOQUÍMICA

En un estudio en el que se manejó la reactividad cruzada de algunas catinonas utilizando la anfetamina AxSYM/metanfetamina II con Inmunoensayo de fluorescencia polarizado (FPIA). Se evaluaron las respuestas obtenidas a partir de soluciones acuosas de catorce catinonas sintéticas en tres concentraciones: 1 mg/L, 10 mg/L, y 100 mg/L. Pentedrona, pentilona, PVP, y MDPV no reaccionaron con la prueba, incluso para la concentración más alta que era de 100 mg/L; las catinonas más sensibles que reaccionaron en el ensayo a 10 mg/L tenían las menores sustituciones en la cadena etilamina que fueron etilona, mefedrona, metilona, metedrona y MEC (Abbott Laboratories, Chicago, IL, EE.UU.) (Paillet-Loilier et al. 2014).

En otro estudio de reacción cruzada con la prueba nal von minden prueba metanfetamina Drug-screen® (nal von minden GmbH, Regensburg, Alemania), confirmó una débil respuesta para las catinonas con estas pruebas de detección. La

reactividad cruzada es químicamente dependiente de la estructura y por los datos obtenidos con los ensayos de anfetamina/metanfetamina comercializados, no se espera un resultado positivo salvo en el contexto de que se trate de una intoxicación masiva. Por el contrario, se ha demostrado recientemente la identificación MDPV en reacción cruzada con el inmunoensayo fenciclidina (PCP) utilizado en hospitales (Macher & Penders 2013). Recientemente, en ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas comerciales, ocho catinonas sintéticas entre treinta drogas de diseño que fueron evaluadas, demostraron reactividad cruzada a concentraciones de sólo 0.15 mg/L al medirse con el kit Randox mefedrona/metcatinona ELISA (RANDOX Toxicology, Crumlin, Reino Unido) que se desarrolló para la detección catinonas en la orina y la sangre (Swortwood et al. 2013).

CROMATOGRAFÍA DE GASES-ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Este es un método para la identificación rápida de catinonas sintéticas en polvo, cromatografía de gases permanece conectado a impacto electrónico espectrometría de masas (GC-MS). Se analizaron catorce catinonas utilizando una columna capilar de 5% de fenil metilpolisiloxano, (30 m x 0.25 mm x 0.25m). La temperatura del horno se incrementó gradualmente de 100 °C (1 min) con una velocidad de 8°C/minuto a 280 °C (1.5 minutos), con un flujo de helio a 1 mL/minuto, con un tiempo de elución total de 25 minutos y el orden de elución (tiempo de retención) fue el siguiente: fiefedrona < metamfepramona < Etcatinona < mefedrona < pentedrona < anfepramona < 4-MEC < metedrona < metilona < PVP < etilona < butilona < pentilona < MDPV. Con los datos obtenidos de este análisis se realizó una selección de la literatura, de los espectros de masas (MS) y se formó un banco, de datos mismo que se presentan en la tabla 3. Esto permitió la identificación de las catinonas sintéticas más comunes, se observó que los espectros de masas muestran picos base en masas bajas e intensidades pequeñas o ausentes para los iones moleculares (M^+). El patrón de fragmentación espectral de masa de los derivados de catinona bajo condiciones de impacto electrónico incluye la formación de diferentes iones iminio en relaciones de masa/carga (m/z) 44, 58, 72, 86 y 100. Para catinonas con un anillo de pirrolidina en la cadena lateral, la fragmentación conduce a la formación de iones característicos de m/z 70, 55, 42, y 41, los resultados de la

degradación del anillo de pirrolidina. La reacción de escisión alternativa que es típica de cetonas aromáticas dando como resultado la formación del producto de descarboxilación, el catión fenil (m/z 77) (Zuba et al. 2013), estos corresponden al catión fluorofenil y cationes fluorobenzoiloxi, respectivamente (Archer 2009). Todos los isómeros de fluorometcainona muestran fragmentos significativos a m/z 95 y m/z 123; que corresponden al catión fluorofenil y cationes fluorobenzoiloxi, respectivamente (Archer 2009). El límite de cuantificación en fluidos biológicos para GC-MS es de 100 mg/L (Torrance & Cooper 2010) este valor es aceptable, pero parece insuficiente para medir las concentraciones en la sangre del usuario (Brandt et al. 2011)(McDermott et al. 2011)(Kavanagh et al. 2012).

Nombre	Formula molecular	GC-MS Identificación (impacto electrónico)	
		Pico base	Otros picos
Amfepramona	C ₁₃ H ₁₉ NO	100	44,72, 206
Benzedrona	C ₁₇ H ₁₉ NO	91	119, 146, 236
BMDB	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	91	65, 121, 148
BMDP	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃	91	65, 134
Brefedrona	C ₁₀ H ₁₂ BrNO	58	155, 183, 75
Bufedrona	C ₁₁ H ₁₅ NO	72	77, 105
Bupiron	C ₁₃ H ₁₈ ClNO	44	75, 100, 139
Butilona	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	72	121, 149
Catinona	C ₉ H ₁₁ NO	44	51, 77, 105
Dibutilona	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	86	121, 149
Dimetilcatinona	C ₁₂ H ₁₇ NO	58	77, 105, 133
Dimetilona	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	72	91, 12, 149
Efedrona	C ₁₀ H ₁₃ NO	58	51, 56, 77
Etcatinona	C ₁₁ H ₁₅ NO	72	44, 105
Etilbufedrona	C ₁₂ H ₁₇ NO	86	77, 105
Etilona	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	72	121, 149, 44
Eutilona	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	72	91, 12, 149
Flefedrona	C ₁₀ H ₁₂ FNO	58	75, 95, 123, 182
3-FMC	C ₁₀ H ₁₂ FNO	58	75, 95, 123
MDPBP	C ₁₅ H ₁₀ NO ₃	112	149
MDPPP	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	98	121, 149, 178
MDPV	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	126	149
4-MEC	C ₁₂ H ₁₇ NO	72	119,91
Mefedrona	C ₁₁ H ₁₅ NO	58	91, 119, 162

Metamfepramona	C ₁₁ H ₁₅ NO	72	51, 56, 70, 77
Metedrona	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	58	77, 135
Metilbufedrona	C ₁₂ H ₁₇ NO	72	91, 119, 57
Metilcatinona	C ₁₂ H ₁₇ NO	72	44, 91, 119
Metilona	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	58	91, 121, 149
MOPPP	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂	98	107, 135, 233
MPBP	C ₁₅ H ₂₁ NO	112	119, 91
MPHP	C ₁₇ H ₂₅ NO	140	
MPPP	C ₁₄ H ₁₉ NO	98	56, 91, 119, 216
Nafirona	C ₁₉ H ₂₃ NO	126	84, 155
NEB	C ₁₂ H ₁₇ NO	86	77, 58, 105
PBP	C ₁₄ H ₁₉ NO	112	77
Pentedrona	C ₁₂ H ₁₇ NO	86	44, 77, 105
Pentilona	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	86	44, 149
PPP	C ₁₃ H ₁₇ NO	98	56, 77, 105
Pirovalerona	C ₁₆ H ₂₃ NO	126	91, 119, 135

Tabla 3. Cromatografía de gases-espectrometría de masas para la identificación de las catinonas sintéticas.

CROMATOGRAFÍA LIQUIDA – ESPECTROMETRÍA DE MASAS

Diferentes métodos por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS) en tándem han sido publicados para identificación y cuantificación de las catinonas sintéticas en la orina, saliva, en vivo, sangre fresca post-mortem, y en tejidos post-mortem (Wyman et al. 2013)(O'Byrne et al. 2013)(Bell et al. 2011)(Strano-Rossi et al. 2010)(Marinetti & Antonides 2013), o el uso de muestras de sangre seca (Ambach et al. 2014).

Recientemente, la detección rápida utilizando el análisis directo en la espectrometría de masas en tiempo real (DART-MS) o el uso de espectrómetro de masas portátiles y equipados con ionización por electrospray desorción (DESI-MS) acortan el tiempo del examen, haciéndolo sensible y selectivo para catinonas sintéticas (Lesiak et al. 2013)(Vircks & Mulligan 2012).

Se ha reportado el análisis por tándem HPLC-MS, utilizando fase inversa, con una columna C18 con fenilos sustituidos usando ionización por electrospray positivo con monitoreo de reacción múltiple (MRM) (Wang et al. 2012). Las transiciones MRM para catinonas se presentan en la tabla 4. Para todas las sustancias, los iones

Q1 dominantes (primer cuádruplo) fueron los iones moleculares protonados ($[M + H]^+$). El ion producto ($[M + H - H_2O]^+$) es generalmente el más abundante en Q3, a excepción de anfepramona. Las cationas sintéticas que tienen en su estructura la sustitución del anillo m/z 105 producen iones ($[Ph-C\equiv O]$) en abundancia significativa (Sørensen 2011). Para todas las sustancias, al menos dos iones de productos, presentan abundancia aceptable (Sørensen 2011). Con el fin de completar la detección LS-MS-MS se han desarrollado métodos por tiempo de vuelo EM (CL-Q-TOF-MS), para identificar nuevas estructuras de cationas o iones fragmentados en "euforizantes legales" (Zuba 2012)(Fornal 2013) o muestras biológicas (Sundström et al. 2013)(Gottardo et al. 2013). Se describe que bajo condiciones de la ionización por electrospray (ESI-Q-TOF-MS), la pérdida de agua y α -cleavage del extremo amina son los rasgos más característicos (Zuba 2012). Para los 3,4-metilendioxi derivados de cationa, se observa la pérdida del grupo metilendioxi CH_4O_2 (48.02) y la formación del catión $[M - H - CH_4O_2]^+$ (Fornal 2013). Los límites de cuantificación de cationas sintéticas para un ensayo utilizando suero y una fuente de ionización por electrospray en polaridad positiva son del orden de 10 $\mu g/L$ con un rango lineal de 10 a 500 $\mu g/L$. En consecuencia, LC-MS-MS es el único método que presenta la sensibilidad suficiente para cuantificar cationas sintéticas en fluidos biológicos(Paillet-Loilier et al. 2014).

Nombre	Formula molecular	Peso molecular	Monitorización de reacción múltiple (MRM) transmisión	
			Ion precursor [m/z]	Otros picos [m/z]
Amfepramona	$C_{13}H_{19}NO$	205,30	206,1	105; 133; 100,1; 72
BMDB	$C_{18}H_{19}NO_3$	297,30	298,1	280,13; 250,1; 191,148
BMDP	$C_{17}H_{17}NO_3$	283,30	284,1	266,1; 236,1; 134,1
Bufedrona	$C_{11}H_{15}NO$	177,24	178,1	160,1; 91,1; 77,1
Bupiron	$C_{13}H_{18}ClNO$	239,74	240	185
Butilona	$C_{12}H_{15}NO_3$	221,25	222	174; 204,3; 191; 161
Cationa	$C_9H_{11}NO$	149,19	150	132,1; 117,2
Dibutilona	$C_{13}H_{17}NO_3$	235,28	236,1	191,04; 161,05; 86,36

Dimetilcatinona	C ₁₁ H ₁₅ NO	177,24	178,1	105,1; 133,1
Dimetilmecatinona	C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27	192,05	174; 159; 158
Efedrona	C ₁₀ H ₁₃ NO	163,22	164,2	146,1; 131
Etcatinona	C ₁₁ H ₁₅ NO	177,24	178,1	160; 132,1
Etilona	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	221,25	222	174; 204,3
Flefedrona	C ₁₀ H ₁₂ FNO	181,21	182,2	164; 149
3-FMC	C ₁₀ H ₁₂ FNO	181,21	182,2	164; 149
MDPPP	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	247,20	248	98,1; 147
MDPV	C ₁₆ H ₂₁ NO ₃	275,35	276,2	126,1; 135,1; 149,9; 175,1
MDPBP	C ₁₅ H ₁₀ NO ₃	261,32	262,2	112,2; 149,1
Mefedrona	C ₁₁ H ₁₅ NO	177,24	178,2	160,2; 145; 143,9
Metamfepramona	C ₁₁ H ₁₅ NO	177,24	178,1	105,1; 77,1; 72,1
Metedrona	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	193,24	194,1	175,9; 160,9; 146
Metilcatinona	C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27	192,2	174,3; 144,1; 91,1
Metilona	C ₁₁ H ₁₃ NO ₃	207,23	208	159,9; 190,2; 132,1
Nafirona	C ₁₉ H ₂₃ NO	281,39	282,1	141,1; 211; 127
Pentedrona	C ₁₂ H ₁₇ NO	191,27	192,18	174,1, 132,2; 91,1
Pentilona	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	235,28	236,1	188; 218; 175
PPP	C ₁₃ H ₁₇ NO	203,28	204,1	105,1; 132,9; 98,2
PVP	C ₁₅ H ₂₁ NO	231,3	232,21	91,1; 77,1; 105,1; 126,1
Pirovalerona	C ₁₆ H ₂₃ NO	245,36	246,1	105,1; 174,9; 91,1

Tabla 4. Cromatografía líquida – espectrometría de masas para la identificación de catinonas sintéticas.

FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL Y NEUROFARMACOLOGÍA.

Las catinonas sintéticas son un asunto de reciente preocupación y por consiguiente hay escasa información en la literatura sobre su farmacología molecular y poco confiable en la red. Para su investigación se recurre a comparaciones con las drogas ilícitas de efectos similares como lo son las anfetaminas y la cocaína.

“IN VITRO”

Al igual que con las anfetaminas o la cocaína, las catinonas sintéticas actúan como estimulantes del Sistema Nervioso Central a través de la creciente concentración sináptica de las catecolaminas, como la dopamina, la serotonina y la norefedrina. Estas monoaminas se liberan en la sinapsis, donde se regulan sus concentraciones, al menos en parte, por las proteínas de la recaptación (dopamina [DAT], serotonina [SERT], norepinefrina [NET] transportistas) (Meltzer et al. 2006).

Son capaces de inhibir la recaptación de monoaminas transportadoras que producen una disminución del aclaramiento de los neurotransmisores de la sinapsis (Wood & Dargan 2012). Lo cual da como resultado un aumento de la concentración de estas catecolaminas en la hendidura sináptica (Baumann et al. 2011)(Cameron et al. 2013)(Cozzi et al. 1999)(Lisek et al. 2012)(López-Arnau et al. 2012)(Simmler et al. 2013)(Sogawa et al. 2011). Además, pueden provocar la liberación de catecolaminas desde los depósitos intracelulares (Cozzi et al. 1999). Esto no es sorprendente, dado que la catinona y metcatinona son sustratos (es decir, liberadores) en los transportadores de monoaminas conocidos (Glennon et al. 1987)(Kalix 1992)(Rothman & Baumann 2003) (Rothman et al. 2003).

Los fármacos que se dirigen a los transportadores de monoaminas pueden ser clasificado en general, ya sea como sustratos (es decir, como la anfetamina) o bloqueadores (por ejemplo, como la cocaína), y esta distinción mecanicista es importante tomarla en cuenta por dos razones: (1) los sustratos, pero no bloqueantes, son trasladados a las células donde se interrumpen el almacenamiento vesicular y estimulan la liberación no excitotónica de neurotransmisores invirtiendo el sentido normal del flujo transportador (Rothman & Baumann 2003)(Sitte & Freissmuth 2010),y (2) los sustratos que pueden producir persistentes déficits en las neuronas de monoaminas, incluyendo agotamiento de los neurotransmisores y la pérdida de transportadores funcionales (Baumann et al. 2007) (Fleckenstein et al. 2007). Por lo tanto, los sustratos del transportador y bloqueadores muestran diferencias importantes en sus efectos de uso agudo y largo plazo (Wood & Dargan 2012).

En estudios de ratas se ha demostrado que la actividad de las enzimas biosintéticas de neurotransmisores, la tirosina hidroxilasa y la triptófano hidroxilasa, se reduce después de la administración metcatinona, lo que lleva a reducciones en las concentraciones de dopamina, serotonina y sus metabolitos respectivamente en la corteza frontal, el hipocampo y neoestriado (Gygi et al. 1997). Las catinonas sintéticas son generalmente menos capaces que las anfetaminas para cruzar la barrera hematoencefálica debido a que el grupo beta-ceto provoca un aumento

de polaridad. A diferencia de otras catinonas sintéticas, derivados de pirrolidina tienen una mayor capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica porque el anillo de pirrolidina confiere una polaridad baja para estas moléculas (Coppola & Mondola 2012).

Tras la administración "binge-like" en ratas, la mefedrona inhibe la dopamina y la captación de serotonina sinaptosomal (Hadlock et al. 2011). Al igual que la MDMA, esta dosificación de mefedrona causó déficits serotoninérgicos persistentes. La interacción específica in-serotonérgica con los transportadores de monoaminas puede ser la base de los efectos citotóxicos de las catinonas sintéticas. Por ejemplo, metilona se encontró que era citotóxica en dosis altas en células de ovario de hámster chinos, pero sólo en aquellas células que expresan la SERT (Sogawa et al. 2011).

En ensayos de absorción y liberación realizados en sinaptosomas de rata o en células HEK293 que expresan de forma estable SERT humana, NET y DAT; las catinonas sintéticas son capaces de inhibir fuertemente estos transportadores de captación, pero puede también estimular la liberación de las tres monoaminas desde los depósitos intracelulares (Paillet-Loilier et al. 2014). Sin embargo, las diferencias considerables se han encontrado en la farmacología in-vitro de las diferentes catinonas sintéticas. La mefedrona, metilona, etilona, butilona, y flefedrona son relativamente sustratos no selectivos del transportador que son totalmente eficaces en los ensayos de liberación. (Baumann et al. 2013)(Eshleman et al. 2013).

El hecho de que las catinonas sintéticas estimulen la liberación de la dopamina predice que estas sustancias poseen alto riesgo de abuso (Howell & Kimmel 2008)(Wise 2008).

Metcatinona y flefedrona demostraron actuar como inhibidores de la captación preferencial de la dopamina, la noradrenalina y los liberadores de dopamina, similar al mecanismo de acción de anfetamina y metanfetamina (Simmler et al. 2013). Además, todas las catinonas, mostraron eficientemente un modelo de permeado

en la barrera hematoencefálica in vitro, con MDPV exhibiendo muy alta permeabilidad transmembranal (Simmler et al. 2013).

Las catinonas sintéticas han demostrado actuar como inhibidores no selectivos de transportadores de monoaminas similares a la metanfetamina (Baumann et al. 2011). Para ejemplo, metilona demostró tener mayor afinidad para el NET seguido de la DAT y el SERT (Sogawa et al. 2011). Se encontró que la mefedrona y la metilona eran similares a la MDMA, causando aumentos dependientes de la dosis en dopamina y serotonina extracelular (Baumann et al. 2011).

“IN VIVO”

Existen una serie de publicaciones recientes que describen el uso de modelos animales para investigar los posibles mecanismos farmacológicos de la actividad y los mecanismos de la toxicidad aguda de la mefedrona (Angoa-Pérez et al. 2012)(Baumann et al. 2011)(Hadlock et al. 2011)(Kehr et al. 2011)(Martínez-Clemente et al. 2012)(Meng et al. 2012)(Motbey et al. 2012)(Ramos et al. 2012). Ha sido demostrado que tanto el Khat como varias catinonas sintéticas afectan el comportamiento locomotor en los animales, pero sus potencias son variables y difieren en la evolución del tiempo de acción. Ambas administraciones orales agudas y repetidas de *C. edulis* (200 mg/kg) o catinona (15 mg/kg) mejoran de forma significativa la actividad locomotora y los comportamientos agresivos en ratas Sprague-Dawley (Banjaw et al. 2006). Todos los derivados de las catinonas son quirales y pueden existir en dos formas estereoisómeras que difieren en su potencia farmacológica. Por ejemplo, el isómero S de metcatinona estimula los efectos más fuertes al sistema nervioso central que su enantiómero R (Glennon et al. 1987).

Después de la administración aguda de catinonas sintéticas, compartieron acciones en los sistemas centrales de la dopamina que participan en la regulación de refuerzo del comportamiento, la coordinación motora y la termo-regulación (Den Hollander et al. 2013). En 2012 se concluyó que en experimentos “in vivo” todas las catinonas causaron aumento de la actividad locomotora, las diferentes catinonas sintéticas muestran diferentes potencias, magnitudes de estimulación y de la duración de la acción (Marusich et al. 2012). MDPV, mefedrona, y 3-FMC producen la estimulación

inicial más pronunciada similar a la cocaína o la metanfetamina, mientras metedrona produce la estimulación inicial más débil. La administración oral de metilona (15 mg/kg y 30 mg/kg) indujo un dosis-dependencia en un aumento en la actividad locomotora en ratas (López-Arnau et al. 2013). Catinona a concentración de 1mg/kg a 4mg/kg, mefedrona a concentración de 10 mg/kg, y MDMA 10 mg/kg causaron hiperactividad similar en ratas con evidencia de sensibilización locomotora después de la dosificación intermitente con la catinona y la mefedrona ((a)Shortall et al. 2013). MDPV y nafirona produce efectos estimulantes del aparato locomotor que duraron mucho más tiempo que los de la cocaína o la metanfetamina (Gatch et al. 2013). Por otra parte, la estimulación de la actividad motora siguiente a la administración de una amplia gama de dosis MDPV (1 mg/kg a 30 mg/kg) se vio afectada por la temperatura ambiente; es decir, se potenció en la temperatura ambiente (Fantegrossi et al. 2013). Por el contrario, MDPV fue interpretado como un disruptor menos potente de la termorregulación en comparación con la metanfetamina (Aarde et al. 2013). De acuerdo con la activación del aparato locomotor las catinonas sintéticas pueden producir hiperactividad, ataxia, convulsiones, y movimientos estereotipados (Marusich et al. 2012). También pueden inhibir la ingesta de alimentos de una manera menos potente que la anfetamina (Zelger et al. 1980).

Después de un “atracción” de mefedrona y metilona; se han observado a largo plazo cambios en roedores en cualquier función neuroquímica o cognitiva con algunas variaciones dependiendo del producto utilizado. La mefedrona reduce trabajo-rendimiento de la memoria, pero no afecta los niveles de neurotransmisor mientras metilona tuvo poco efecto en el comportamiento, produciendo un agotamiento generalizado de los niveles de serotonina en ratas. Sin embargo, algunas discrepancias se han notado entre las especies ya que la metilona no causó cambios significativos en el nivel de serotonina en ratones. En consecuencia, los modelos animales tienen que ser considerados con precaución cuando se está explorando estas drogas psicoactivas de abuso (Den Hollander et al. 2013).

Varios estudios han demostrado la capacidad de mefedrona para provocar hiperactividad locomotora en ratas y ratones con el contenido vesicular de serotonina y la inhibición de DAT jugando un papel clave en este sentido (Lisek et al. 2012)(López-Arnau et al. 2012)(Martínez-Clemente et al. 2013)(Marusich et al. 2012)(Motbey et al. 2012)((a) Shortall et al. 2013)(Wright et al. 2012). Del mismo modo, metilona, butilona, Fiefedrona, 3-FMC, Metedrona y MDPV, se mostró a inducir un hiperlocomoción dependiente de la dosis en ratas y ratones (Fantegrossi et al. 2013)(López-Arnau et al. 2012)(López-Arnau et al. 2013)(Marusich et al. 2012), especialmente MDPV, que se encontró que provocaba hiperactividad a dosis intraperitoneales tan bajas como 1 mg/kg, siendo 10 veces más potente que la cocaína (Marusich et al. 2012).

Además, mefedrona también estuvo implicada en los procesos cognitivos. De hecho, en la administración mefedrona se observó mejora de la memoria y de aprendizaje de procesos visual-espacial en monos Rhesus (Wright et al. 2012), pero redujo significativamente el rendimiento de la memoria de trabajo en ratones, y el deterioro de la memoria a largo plazo inducida en ratas (Den Hollander et al. 2013)(Motbey et al. 2013).

USO EN HUMANOS.

El uso recreativo de catinonas sintéticas no es nuevo, históricamente la metcatinona se empleó en la Ex República de la Unión Soviética entre 1970 y 1980 como antidepresivo y muy rápidamente se convirtió en una droga recreativa (Paillet-Loilier et al. 2014)(Coppola & Mondola 2012) . En Estados Unidos se reporta su empleo desde 1990. (Paillet-Loilier et al. 2014). La pirovalerona y anfepramona se han utilizado como anorexígenos, pero actualmente son obsoletos. El bupropion se utiliza como antidepresivo y como una ayuda para aquellos que desean dejar de fumar tabaco (Coppola & Mondola 2012). La mefedrona fue sintetizada por primera vez en 1929 pero fue durante la década del 2000 cuando se convirtió en un atractivo por la sustitución de la cocaína y la MDMA (Brunt et al. 2011).

Dentro de la Unión Europea la información sobre la detección de drogas como la mefedrona es recopilada a través del Sistema de Alerta Temprana OEDT.

La primera crisis informada, por el abuso de catinonas ocurrió en 2007 en Finlandia, con cápsulas que contenían mefedrona, ya para el 2008 se detectó en el Reino Unido y otros países escandinavos como Suecia, Noruega y Dinamarca (Dargan & Wood 2010)(Dargan et al., 2011)(Wood & Dargan 2012). A finales de 2010 se detectó en 31 países europeos y vecinos, lo que apunta a su disponibilidad generalizada en toda Europa (Wood & Dargan 2012). La colección de prevalencia poblacional de uso de la mefedrona no fue realizada por cualquier país de la Unión Europea hasta que el British Crime Survey incluyó preguntas relacionadas con el uso de la mefedrona en la encuesta durante 2010 al 2011 encontró que la prevalencia del uso de mefedrona entre los adultos de 16 a 59 años fue la misma que la observada con el "éxtasis" (1,4%), mientras que entre los usuarios de 16 a 24 años, los niveles de uso de catinonas sintéticas fueron comparables a la cocaína en polvo (ambos 4,4%) (Valente et al. 2014)

La aparición de seis catinonas sintéticas, estrechamente relacionadas con pirovalerona, se informó en Alemania entre 1997 y 2004 (Wood & Dargan 2012) pero el uso de Google Insights, una aplicación de Internet utilizada para rastrear los términos de búsqueda, muestra que casi no hay búsquedas para catinonas sintéticas antes de 2008 (Wood & Dargan 2012). Un aumento significativo de las búsquedas se produjo entre 2009 y 2010 cuando en el Reino Unido el Servicio de Información de Envenenamiento recibió una serie de consultas sobre las catinonas sintéticas comparables a las de la cocaína y del MDMA (James et al. 2010).La información de la incidencia actual sobre el uso de catinonas sintéticas en la población es muy limitada pero la prevalencia actual muestra un aumento progresivo en la propagación de estas sustancias que preocupan a los campos de la política de drogas, toxicología forense y la salud pública en general (Coppola & Mondola 2012).

En particular, las combinaciones más reportados son: catinonas sintéticas, cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, cafeína, alucinógenos y kratom entre otras (para mejorar efectos estimulantes y entactogeno), el alcohol y beta bloqueador (para contrarrestar taquicardia), GBL (gama butirrolactona), zopiclona (para producir

alucinaciones visuales), pregabalina, famotidina, omeprazol, domperidona (para contrarrestar el dolor de estómago), opiáceos usados en combinación con cocaína (speedball), cannabis, benzodiazepinas (para contrarrestar la ansiedad) (Coppola & Mondola 2012).

La creciente popularidad de estas sustancias puede estar vinculada a varias razones. Los usuarios recurren a las catinonas sintéticas por sus efectos psicoestimulantes similares a la cocaína y MDMA, pero por lo general son engañados con el término “legal high” y por lo tanto a menudo creen que son seguros para el consumo. Sin embargo, el hecho de que se pueden comprar en algunos países legalmente puede ser persuasivo para los nuevos consumidores y usuarios de drogas ilícitas. Por otra parte, también se sugirió una conexión entre el pico de la demanda de catinonas sintéticas en 2010 y la pérdida de la pureza en las muestras de cocaína y las pastillas de éxtasis confiscadas en 2009 (Measham et al. 2010).

La gestión de los usuarios con efectos tóxicos agudos se extrapola principalmente a la experiencia con estimulantes ya establecidos o drogas alucinógenas (Paillet-Loilier et al. 2014). Existen reportes en los que se describe la combinación de algunas catinonas sintéticas con compuestos presentes en productos no regulados y otras sustancias legales como el alcohol, estas combinaciones puede dar lugar a diferencias significativas en los signos de catecolaminas y toxicidades serotoninérgicas que oscilan entre los síntomas neurológicos y neurovegetativos leves a los síntomas más severos. El uso de fármacos serotoninérgicos puede también aumentar el riesgo de síndrome serotoninérgico que conduce a múltiples fallos del sistema, sobre todo en los efectos cardiacos, renales y neurológicos (Paillet-Loilier et al. 2014)

En los países europeos, la respuesta inicial a la aparición de nuevas sustancias psicotrópicas ha sido fundamentalmente de carácter reglamentario, habiéndose centrado en la lucha contra la oferta mediante el uso de herramientas normativas. Sin embargo, se presta cada vez más atención al desarrollo de actividades centradas en la educación y la prevención, así como de actividades de formación y

sensibilización para profesionales. Además, los servicios que trabajan en centros nocturnos y recreativos han integrado su respuesta a las nuevas sustancias en otros enfoques ya establecidos. Internet es, por otra parte, cada vez más importante como plataforma para el suministro de información y la prestación de asesoramiento. Una novedad ha sido el uso de intervenciones de divulgación por internet para llegar a nuevos grupos objetivo. Ejemplos al respecto son las iniciativas centradas en el consumidor, como los foros y blogs, que ofrecen información y asesoramiento sobre protección. En algunos casos, estas intervenciones se han vinculado a servicios de control de pastillas y de análisis de drogas, con la difusión de resultados y de mensajes de reducción de daños por Internet (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías 2014).

Las estimaciones sobre la prevalencia de catinonas sintéticas son muy difíciles de alcanzar, por lo que las encuestas de auto-reporte de abuso siguen siendo actualmente la única fuente para esta materia; aunado a que la mayoría de estos estudios corresponde a grupos específicos y, en consecuencia, no son representativos para la población en general. (Valente et al. 2014)

CASOS

La escena del club del Reino Unido es uno de los mercados más prósperos para el abuso mefedrona, incluso después de su restricción legal. De hecho, en una encuesta in-situ de drogas realizada en dos clubes de baile del sur de Londres 'gay-friendly' para el año 2011, el 41% de los encuestados había tomado o planeado tomar mefedrona en la noche de la encuesta, frente al 27% determinado en 2010, bajo las mismas condiciones (Measham et al. 2010). Es de destacar que mefedrona fue considerada la droga favorita (20,4%), seguida por la cocaína (14,9%) (Wood et al. 2012). Se realizó además un cuestionario de auto-informe en las altas escuelas, colegios y universidades de Escocia donde se reveló que 20,3% de los estudiantes había utilizado mefedrona al menos una vez, el 4,4% había consumido en una base diaria, y el 17,6% ya había experimentado la adicción o dependencia (Dargan et al. 2010).

En un estudio finlandés se analizó la sangre de un hombre detenido por la policía por sospecha de conducir bajo el efecto de drogas y se encontró que 286 muestras (8,6%) de las 3000 muestras presentadas para el análisis contenían MDPV (Kriikku et al. 2011). En Finlandia, la prevalencia del consumo MDPV se evaluó en los conductores de los que se sospechaba que estaban bajo la influencia de drogas. Desde agosto 2009 a agosto 2010, de 259 conductores de todos los casos confirmados de conducir bajo la influencia de drogas se encontraron positivas para MDPV 5,7%, con concentraciones en sangre que van desde 0,016 mg/L hasta 8,400 mg/L. El alcohol estuvo presente en una pequeña parte de estos casos (sólo 22 de los 259 choferes), y regularmente por debajo del límite legal de alcohol en Finlandia. Sin embargo, el 80% y el 67% de los conductores MDPV-positivos también fueron positivos para las anfetaminas y benzodiazepinas, respectivamente, y el 54% tenían a los 3 tipos de fármacos combinados (Kriikku et al. 2011)

En Irlanda, el 13,9% de un total de 209 muestras de orina de los asistentes en el Centro de la Junta de Tratamiento de Drogas fueron positivos para mefedrona, mientras metilona se encontró en 3,3% de las muestras (McNamara et al. 2010)

Un estudio australiano demostró que el consumo de derivados de catinona es frecuente entre los usuarios habituales de éxtasis (17% y 0,5% usando mefedrona y MDPV, respectivamente) (Bruno et al. 2012). Asimismo en Australia, se realizó una evaluación en línea que atrajo a personas de ambos sexos de entre 18 y 25 años de edad en donde se reveló que el 4% de los encuestados había estado utilizando mefedrona (Lea et al. 2011), lo que es proporcionalmente menor que el hallazgo en el Reino Unido, que sugiere que las catinonas sintéticas pudieran haber entrado en los mercados europeos en un grado mucho mayor que en Australia (Valente et al. 2014).

Las estadísticas sobre la prevalencia de uso de las catinonas sintéticas en los EE.UU. son limitadas. Datos recientes de la Asociación Americana de Centros de Control de Envenenamiento (AAPCC por sus siglas en inglés) reportaron un aumento significativo de las llamadas relacionadas con la exposición de 'sales de baño', en 2010 fueron 304 llamadas mientras que en 2011 un récord de 6,136

llamadas, seguida de una disminución a 2,656 llamadas en 2012 (Valente et al. 2014). Al comparar el número de llamadas realizadas a los centros nacionales de control de envenenamientos en los EE.UU. y el Reino Unido, entre 2009 y 2012, se observó un número similar normalizado por mes y población. Sin embargo, el pico de llamadas en el Reino Unido se produjo más de un año antes que en los EE.UU. (Valente et al. 2014). Recientemente, las nuevas sustancias psicotrópicas no están asociadas en Europa a una demanda importante de tratamiento especializado, aunque en algunos países se está considerando el desarrollo de servicios de este tipo. La aparición de nuevas drogas se ha manifestado de diferentes formas en cada país, lo que se reflejan en las correspondientes respuestas nacionales. En Hungría y Rumanía, donde se ha notificado la administración de catinonas por vía parenteral, los servicios de intercambio de agujas y jeringas representan un papel importante. En el Reino Unido, donde se ha notificado un consumo importante de mefedrona, hay clínicas especializadas en «drogas de diseño» centradas en este grupo de consumidores y se están elaborando directrices de tratamiento (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías 2014).

MDPV y la mefedrona se han implicado directamente en un número de muertes reportadas en la literatura médica (Lusthof et al. 2011)(Maskell et al. 2011)(Murray et al. 2012). En un caso que involucra MDPV, la causa de la muerte fue consistente con el síndrome de delirio con excitación, una condición que se asocia a la sobredosis de droga estimulante y atribuible a la transmisión dopaminérgica excesiva (Murray et al. 2012)(Mash et al. 2009)(Ruttenber et al. 1997). Los síntomas de delirio con excitación incluyen: agitación, delirio, acidosis, hipertermia sostenida y disfunción autonómica. Delirio con excitación también se han observado en los pacientes confirmados con sobredosis en el análisis del consumo de mefedrona (Kasick et al. 2012)(Lusthof et al. 2011). Un ejemplo notable, se describe con un paciente que había tomado “sales de baño” y presentado alucinaciones, agitación e hipertermia; en su análisis de orina reveló un probable positivo para la fenciclidina (PCP), así como la mefedrona (Kasick et al. 2012). Curiosamente, se ha demostrado recientemente que MDPV reacciona con el inmunoensayo PCP utilizado en hospitales (Macher & Penders 2013) lo que sugiere la posibilidad de

que el paciente haya ingerido MDPV en combinación con la mefedrona ((a)Penders et al. 2012). Han concluido que MDPV es posiblemente culpable responsable de causar delirio con excitación en los pacientes que abusan de productos de “sales de baño” en los EE.UU. Debido a que los síntomas de delirio con excitación pueden ser peligrosos para la vida, la atención al paciente adecuado es primordial. Las restricciones físicas deben evitarse si es posible, y el tratamiento quirúrgico farmacológico de agitación y síntomas cardiovasculares se deben administrar con prudencia y ser monitoreados de cerca (Baumann et al. 2013).

EFFECTOS TÓXICOS. FÍSICOS Y PSICOLÓGICOS.

Las catinonas sintéticas al ser drogas emergentes tienen auge especialmente entre jóvenes, por los efectos análogos a las anfetaminas y a la cocaína. Los efectos subjetivos pueden variar entre las catinonas sintéticas, pero son similares a los experimentados con el Khat, generalmente los efectos deseados abarcan leve euforia, mayor empatía, la disminución de la sensación de inseguridad y hostilidad, y aumento de la libido (Valente et al. 2014)(Prosser & Nelson 2012)(Yohannan & Bozenko 2010). Su uso se asocia con numerosos cambios físicos y con consecuencias psicológicas no deseadas (McClellan et al. 2012).

Los efectos análogos con las anfetaminas difieren debido a la presencia del grupo β -ceto; generalmente, la presencia del grupo β -ceto aumenta la polaridad de las catinonas sintéticas, lo que resulta en la disminución de su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica (Hill & Thomas 2015)(Lindsay & White 2012)(Schifano et al. 2011). En consecuencia, para lograr efectos equipotentes, las dosis de catinonas sintéticas reportados por los usuarios son generalmente más altos que los reportados para las anfetaminas relacionadas, y para algunos derivados, como mefedrona, hay a menudo la necesidad de repetir la dosis poco después de la primera admisión (Archer 2009)(Valente et al. 2014)(Kelly 2011a)(Prosser & Nelson 2012). Este problema de polaridad se produce principalmente con los derivados N-alquilados, pero no tanto con la familia pirrolidina de catinonas, ya que la presencia del anillo de pirrolidina reduce en gran medida la polaridad de estos compuestos (Coppola & Mondola 2012); no obstante, metilona y MDPV, así como metcatinona

y mefedrona, exhiben alta permeabilidad en las células endoteliales de los capilares del cerebro humano que se expresa de la sangre al cerebro y los transportadores del cerebro a la sangre. Entre los cuatro derivados, la confirmación indica más permeable a MDPV y mefedrona en este orden, y las evidencias sugieren que la primera de ellas se transporta de forma activa en el cerebro a través de portadores específicos de sangre de gran afluencia al cerebro(Simmler et al. 2013).

EFFECTOS TÓXICOS

La información actualmente disponible sobre el efecto toxicológico a corto y largo plazo en humanos de estas drogas de abuso es muy limitada (Coppola & Mondola 2012). Existen investigaciones que documentan los efectos subjetivos asociados al consumo agudo de Khat (Halbach 1972)(Nencini et al. 1986)(Pantelis et al. 1989)(Brenneisen et al. 1990).

La toxicidad aguda incluye principalmente efectos neurológicos, cardiovasculares y los síntomas psicopatológicos como: agitación psicomotora, automatismos de motor, parkinsonismo, temblores, taquicardia, dolor en el pecho, cambios en el segmento S-T, hipertensión, hipertermia, midriasis, mareos, visión borrosa, delirios, psicosis paranoide, depresión, ataques de pánico, los cambios a largo plazo en la cognición y la estabilidad emocional, rabdomiólisis, dolor abdominal, vómitos, daño renal, hiponatremia, dolor de cabeza, edema cerebral, convulsiones y muerte (Borek & Holstege 2012)(Durham 2011)(Coppola & Mondola 2012); (Penders & Gestring, 2011)(Regan et al. 2011)(McClellan et al. 2012). Los pacientes con intoxicación aguda relacionada con la mefedrona también han mostrado vasoconstricción seria en las extremidades, erupciones en la piel, pánico, decoloración de la piel y bruxismo (Durham 2011)(Coppola & Mondola 2012)(Penders & Gestring, 2011)(Regan et al. 2011)(McClellan et al. 2012).

Se ha demostrado que la administración aguda de catinona purificada induce una reducción significativa en la ingesta de alimentos (Knoll 1979)(Zelger & Carlini 1980). En un estudio experimental de administración crónica de catinona se encontró que induce una marcada reducción en el peso corporal (Zelger & Carlini 1980).

El abuso crónico puede conducir a problemas neurológicos, cardiovasculares y complicaciones gastrointestinales, incluyendo la depresión, la psicosis, infarto de miocardio y la insuficiencia hepática aguda (Valente et al. 2014). Se han reportado después de su uso ocasional o crónico el insomnio, la depresión, la anorexia, la psicosis y la alteración de la memoria del trabajo (Balint et al. 2009)(Colzato et al. 2011).

Consumir catinonas sintéticas se acompaña de un síndrome simpaticomimético, que se caracteriza por el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, midriasis, y la hipertermia, entre otros efectos, estos efectos sugieren un modo de acción similar a la anfetamina, es decir, la catinona promueve la liberación de catecolaminas en las terminaciones nerviosas (Kalix 1992). La hiponatremia y la hipertermia son dos características bien conocidas entre los usuarios de éxtasis. La primera está también ocasionalmente asociada a la intoxicación inducida por mefedrona, que sugiere un mecanismo de acción similar a la MDMA, es decir, el aumento de la hormona antidiurética, la serotonina mediada por la secreción, con la consiguiente disminución de la concentración del sodio en la sangre (Sammler et al. 2010)(Wood & Dargan 2012). La hipertermia es un efecto toxicológico que se ha asociado con el consumo de diferentes derivados de catinona, incluyendo mefedrona, metilona, butilona, metedrona, y particularmente MDPV (Borek & Holstege 2012)(Fröhlich et al. 2011)(Garrett & Sweeney 2010)(Levine et al. 2013)(Lusthof et al. 2011)(Macher & Penders 2013)((b)Penders et al. 2012)(Regunath et al. 2012)(Rojek et al. 2012)(Warrick et al. 2012)(Wikström et al. 2010).

EFFECTOS FÍSICOS

Los efectos físicos por el consumo de las catinonas van desde los efectos deseados o agradables hasta los indeseados. Informes clínicos indican que en dosis recreativas las “sales de baño” mejoran el estado de ánimo y aumentan el estado de alerta, mientras que dosis más altas o el uso repetido puede llevar a complicaciones neurológicas y cardiovasculares peligrosas que requieren atención médica de emergencia (Borek & Holstege 2012)(Kyle et al. 2011)(Ross et al. 2011)(Spiller et al. 2015).

Entre los efectos deseados reportados por los usuarios de las catinonas sintéticas se incluyen la euforia, la intensificación de los sentidos sensoriales, ansiedad, aumento de la sociabilidad, aumento de la energía, la estimulación mental, alucinaciones, empatía, la apertura, la supresión del apetito, aumento de vigilia y el estado de alerta; la disminución la inhibición y excitación sexual (Paillet-Loilier et al. 2014)(Coppola & Mondola 2012)(Lemieux et al. 2015).

Los efectos adversos reportados son: ataques prolongados de pánico, temblores, agitación, sudoración, insomnio, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, alucinaciones, mareo, tinnitus, vértigo, espasmos musculares, aumento del ritmo cardíaco, temblores, taquicardia e hipertensión, visión alterada, deterioro de la memoria a corto plazo, depresión, psicosis, tolerancia y dependencia (Coppola & Mondola 2012)(Valente et al. 2014). En última instancia, anhedonia, la depresión con ideas suicidas, psicosis, tolerancia y dependencia (Bentur et al. 2008)(Coppola & Mondola 2012)(Karila & Reynaud 2011)(Prosser & Nelson 2012)(Sammler et al. 2010). Aunado a esto los pacientes reportaron incapacidad para concentrarse, incapacidad para concentrarse visualmente, nivel de conciencia alterado, irritación nasal y sangrado nasal, aumento de la temperatura del cuerpo (a menudo referidos como "sudor mefedrona") comportamiento inusual, insomnio y pesadillas (Wood & Dargan 2012).

El Khat puede afectar indirectamente el apetito y la conducta de alimentación a través de lesiones de la cavidad oral. Una encuesta de población, de 1500 inmigrantes mostró que los usuarios de Khat aumentaron pigmentación bucal anormal, manchas en los dientes, xerostomía (boca seca) y el riesgo de caries dental en comparación con los no usuarios (Yarom et al. 2010). Usuarios de Khat que emigraron al Reino Unido mostraron una tasa de 14% de sintomatología más alta en el uso de servicios médicos y dentales (Kassim & Croucher 2012). La xerostomía y el aumento de las caries no se han documentado con los AMPH's más puras y tradicionales (*d*- anfetamina, *l*- anfetamina), pero las drogas sintéticas como la metanfetamina son bien conocidas, por causar alta tasa de caries, la xerostomía y desgaste dental excesivo (Hamamoto & Rhodus 2009)(Ravenel et al. 2012). Aunque el abuso de varias sustancias limita la capacidad de los

investigadores dentales para implicar directamente a la metanfetamina en la presentación de dientes rotos y boca seca: "boca de metanfetamina" (Leserman Robbins et al. 2012), los efectos de caries excesivas, la xerostomía y la pérdida de dientes, comúnmente se relaciona al utilizar el Khat lo que sugiere un efecto indirecto sobre el comportamiento de la alimentación y el contenido de nutrimentos, por ejemplo, mayor consumo de dulces sirve para contrarrestar la xerostomía, debido a la utilización de algunos, pero no todas las sustancias basadas en anfetaminas. Del mismo modo, el aumento del consumo de dulces puede conducir a problemas de caries (Douglas et al. 2011), a pesar de que el consumo de Khat en los seres humanos puede cambiar el perfil bacteriano de la boca hacia especies benéficas (Al-Hebshi & Skaug 2005) (Yarom et al. 2010).

Los datos clínicos han demostrado que la catina y la catinona determinan un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la euforia, estado de alerta y la hiperactividad psicomotora (Brenneisen et al. 1990).

Los efectos adversos del MDPV y la mefedrona se han implicado directamente en un número de muertes reportadas en la histórica médica (Lusthof et al. 2011) (Maskell et al. 2011) (Murray et al. 2012). Por otra parte, la efedrona se sintetiza a partir de la efedrina o pseudoefedrina por oxidación con permanganato de potasio y hay un riesgo de daños en el sistema extrapiramidal inducido por el manganeso, incluyendo rigidez, hipocinesia, deficiencia motriz, y alucinaciones (Sikk et al. 2013). Además, una ingesta excesiva de catinonas sintéticas puede dar como resultado el desarrollo del síndrome del delirio con excitación, incluyendo agitación extrema, comportamiento violento, habla confusa, paranoia y alucinaciones. Los síntomas de delirio con excitación incluyen agitación, acidosis, hipertermia sostenida y disfunción autonómica (Penders et al. 2013). Delirio con excitación también se ha observado en la sobredosis de sales de baño en los pacientes con confirmación de análisis del consumo de mefedrona (Kasick et al. 2012) (Lusthof et al. 2011). Debido a que los síntomas de delirio con excitación pueden ser peligrosos para la salud, la atención adecuada al paciente es primordial. Las restricciones físicas deben evitarse si es posible, y el tratamiento

quirúrgico-farmacológico de agitación o síntomas cardiovasculares se deben administrar con prudencia y monitoreados de cerca (Lemieux et al. 2015).

EFFECTOS PSICOLÓGICOS.

En particular, el consumo de Khat puede exacerbar los síntomas psicóticos en personas con psicosis persistente y precipitar trastornos psicóticos en sujetos vulnerables, predispuestos o con trastornos preexistentes (Yousef et al., 1995)(Al-Motarreb et al. 2010)(Colzato et al. 2011)(Coppola & Mondola 2012)(Cox 2003)(Odenwald 2007). Por otro lado, una mayor afinidad por SERT se ha asociado con los síntomas de la paranoia y alucinaciones, similares a los observados con drogas alucinógenas clásicos, incluyendo la psilocibina, mescalina y LSD. Más aún, los síntomas de la depresión y la anhedonia podrían ser resultante de la serotonina y la dopamina que incluye un paulatino agotamiento inducido por estos compuestos (Baumann et al. 2011)(Cameron et al. 2013)(Cozzi et al. 1999)(Lisek et al. 2012)(López-Arnau et al. 2012)(McGraw & McGraw 2012)(Schifano et al. 2011)(Simmler et al. 2013)(Sogawa et al. 2011).

Finalmente, las características neurológicas más comunes de abuso crónico incluyen insomnio, depresión, deterioro de la memoria de trabajo, y psicosis. Por último, se informa de un síndrome de abstinencia después de la suspensión que se caracteriza por insomnio, falta de concentración, el deseo, las pesadillas y un ligero temblor (Al-Habori 2005).

TRATAMIENTO

El tratamiento primario para el paciente intoxicado agudamente por catinonas consiste en: atención de apoyo adecuado y abordaje de cualquier complicación. No existe un antídoto específico para la expulsión de las catinonas sintéticas, ni tratamiento curativo aprobado por las autoridades sanitarias. La hidratación con líquidos vía intravenosa debe iniciarse junto con las medidas de los pacientes para regular su temperatura si sufre de hipertermia. La solución salina hipertónica o restricción de agua deben ser prescritas si el paciente se convierte en hiponatremia (Prosser & Nelson 2012). La agitación y las convulsiones asociadas con síndrome tóxico agudo deben ser manejadas con benzodiazepinas como un primer paso. Los antipsicóticos (haloperidol intramuscular o risperidona oral)

pueden ser una alternativa terapéutica eficaz para el tratamiento de excitación, comportamiento violento, o psicosis (Kasick et al. 2012). Sin embargo, el haloperidol puede contribuir a la hipertermia y arritmias (Blom et al. 2011). Como norma general, el uso de dopamina (antipsicótico) agentes que potencialmente pueden exacerbar las perturbaciones de termorregulación se deben manejar con cuidado en pacientes intoxicados con catinonas (Paillet-Loilier et al. 2014).

Después de la recuperación, los consumidores de catinonas sintéticas deben ser referidos a consulta psiquiátrica (Paillet-Loilier et al. 2014).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

Las catinonas sintéticas se venden típicamente como un polvo blanco, que puede ser consumido por diversas rutas de administración, el uso predominante es por administración principalmente intranasal, resoplido (insuflado) o bien fumadas; aunque algunos usuarios reportan que la insuflación nasal está asociada a significativos efectos nasales no deseados, y por lo tanto algunos emplean la administración oral ya sea al tragar las capsulas, al diluir el polvo en agua u alguna otra bebida o por un “bombardeo” en donde se envuelve el polvo en papel de cigarrillo y se ingiere (McClellan et al. 2012)(Wood & Dargan 2012)(Paillet-Loilier et al. 2014). Las rutas utilizadas de menor frecuencia incluyen la administración o fumado rectal y la administración intravenosa (Psychonaut WebMapping Research Group 2009)(Dargan et al., 2011)(Dargan & Wood 2010)(Measham et al. 2010).

Independientemente de las modalidades de consumo, los efectos psicoactivos pueden ser los mismos con la excepción del consumo vía oral ya que puede producir una menor duración de acción (Coppola & Mondola 2012). Los usuarios sugieren un rango de dosis de entre 1 mg a 1 g de sustancia, más no de la pureza de los productos. Es común re-dosificar en una sola sesión ya que algunas catinonas sintéticas tienen una corta duración de acción (Coppola & Mondola 2012). Los usuarios también reportaron el consumo de catinonas sintéticas en combinación o asociadas con otros fármacos con el fin de potenciar los efectos deseados o reducir los efectos nocivos. (Coppola & Mondola 2012).

En el Centro de Toxicología de Texas durante 2010 a 2011 ingresaron 362 pacientes de los cuales la vía de exposición fue de 47.8% solo por inhalación y 28.7% solo por ingestión (Forrester 2012).

De las catinonas sintéticas más estudiadas se saben que la mefedrona entre 20 y 50 mg es conocida por provocar algunos efectos psicoestimulantes; se informó de una gama de dosificaciones en una sesión típica de mefedrona que va de 500 mg a 1 g (Valente et al. 2014)(Prosser & Nelson 2012)(Winstock et al. 2011). La insuflación de 20 a 75 mg de mefedrona induce a una rápida aparición de los efectos con una duración de 2 horas. Las dosificaciones orales típicas varían de 150 a 250 mg, con la aparición de efectos dentro de 45 min después de la ingestión, con una duración de casi 5 horas. La administración intravenosa de este derivado tiene un inicio más rápido de la estimulación, con un pico de 10 a 15 min después de la inyección, y una duración de menos de 30 min. La re-dosificación es común, aunque se sabe que, a diferencia de la mefedrona, MDPV puede inducir efectos estimulantes a dosis tan bajas como de 5 mg. Las dosis administradas pueden ir de 20 mg o más cuando son re-dosificadas. Se ha reportado el consumo de más de 200 mg de MDPV sin embargo los usuarios indican que a dosis superiores de 15 mg el “bajón” es muy desagradable (Valente et al. 2014). El inicio de la acción y la potencia de los efectos son similares en las dos rutas principales (oral e intranasal), se producen en menos de 30 min después del consumo. La estimulación inducida por MDPV tiene una duración de 2 a 3.5 horas después de la ingesta por vía intranasal y hasta 8.07 horas cuando se ingiere (Valente et al. 2014)(Karila & Reynaud 2011). Metilona por su parte se vende principalmente en tubos de 5ml, pero está actualmente disponible en forma de polvo o cápsulas. Las dosis orales van desde 100 a 300 mg, aunque con dosis de 250 mg se considera un consumo “fuerte”. Los efectos se presentan dentro de 15 a 30 min, con una duración de 3 horas. Sin embargo algunos efectos estimulantes pueden ser experimentadas durante las 24 horas después de la ingesta (Bossong et al. 2005)(Karila & Reynaud 2011)(López-Arnau et al. 2013)(Warrick et al. 2012).

Hay poca información sobre el uso de butilona disponible en la literatura. Datos en línea del uso llamados de auto-reporte sugieren que las dosis habituales de este derivado son similares a la metilona, con la estimulación que dura de 4 a 6 horas (Karila & Reynaud 2011)(Warrick et al. 2012).

DISTRIBUCIÓN EN EL ORGANISMO.

Los efectos psicoestimulantes inducidos por el Khat aparecen después de aproximadamente media hora de la masticación con una duración de aproximadamente 3 horas (Brenneisen et al. 1990)(Kalix 1996). Durante este tiempo, casi el 90% de los alcaloides se liberan eficientemente de las hojas. La absorción de estos compuestos se produce después de que el jugo se ha ingerido de la hoja del Khat y se da en dos fases: la ruta principal es a través de la mucosa oral, con 60% de absorción de la catinona de manera eficiente, y la segunda ruta tiene lugar en el estómago y el intestino delgado (Arunotayanun & Gibbons 2012)(Feyissa & Kelly 2008)(Toennes et al. 2003)(Toennes & Kauert 2002).

Se determinó una concentración plasmática máxima de catinona de 127 ± 53 ng/mL alcanzado 127 ± 30 min después de la ingestión de una dosis de 0,8 mg/kg de peso corporal (Widler et al. 1994). En otro estudio, a una dosis de 0.8 a 1 mg/Kg, un pico medio de la catinona de 83 ng/mL se alcanza dentro 1:05 a 3:05 h (Halket et al. 1995). Para una dosis más baja (0.6 mg/Kg de peso corporal,) se describe una menor concentración máxima de catinona en plasma (58.9 ± 18.8 ng/mL) alcanzado en un tiempo comparable después de la ingestión ($2:31 \pm 0:65$ h) (Toennes et al. 2003). Estos resultados sugieren la concentración plasmática de la catinona, pero no es dependiente al momento del pico, sino de la dosis ingerida (Valente et al. 2014). Menos del 7% de la dosis ingerida de catinona aparece sin cambios en la orina, se elimina principalmente en la forma de sus metabolitos, catina y norefedrina (Brenneisen et al. 1986)(Toennes & Kauert 2002).

Además, debido a la naturaleza variable de los contenidos comprobados en las 'sales de baño', en relación con las concentraciones y pureza de los productos, la farmacocinética y la farmacodinámica son inherentes a la exposición real que es

bastante impredecible (Brandt, Sumnall, et al. 2010a)(Brandt, Sumnall, et al. 2010b)(Davies et al. 2010).

FASES METABÓLICAS.

La catinona natural, como todos las catinonas sintéticos, se somete a la fase I del metabolismo después de la absorción, es decir, una reducción del grupo β -ceto a un alcohol catalizada por enzimas microsomales del hígado (Brenneisen et al. 1986)(Guantai & Maitai 1983), produciendo catina y norefedrina (Fig.10). En el caso específico de la catinona, se determinó que el metabolismo es estereoselectivo, con el metabolito principal del estereoisómero S-(-)-norefedrina ser catinona, mientras que R - (+) - catinona se metaboliza en catina (Mathys & Brenneisen 1992). La cantidad de norefedrina excretada en la orina se encontró que era mucho mayor que la cantidad ingerida debido a una combinación de la norefedrina absorbida (también presente en las hojas de Khat) y el producto del metabolismo de la catinona (Toennes & Kauert 2002).

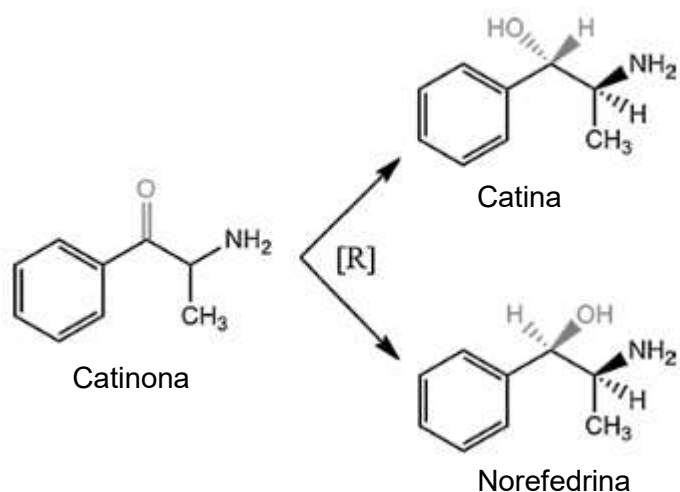


Figura 10. Fase I. Metabolismo de la catinona [R] reducción (Valente et al. 2014).

Este metabolismo estereoselectivo también se demostró para dimetilpropion y luego se propuso para metcatinona (Fig. 11) (Markantonis et al. 1986)(Sparago et al. 1996). La reducción de la metcatinona y dimetilpropion origina efedrina y metilefedrina, respectivamente, que son metabolizados en norefedrina y efedrina a través de una N-demetilación(Emerson & Cisek 1993)(Paul & Cole 2001).

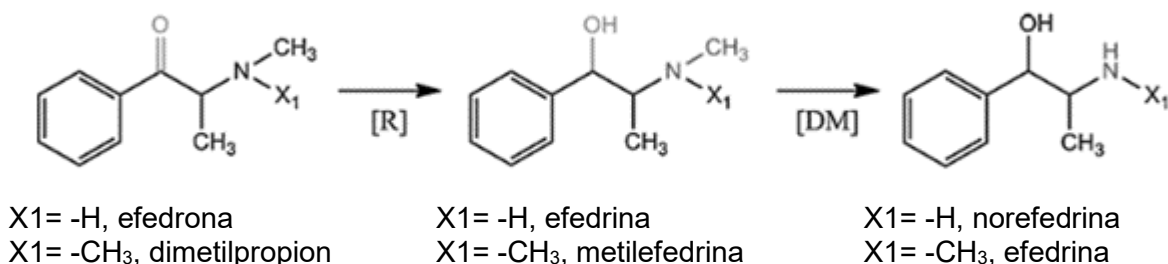


Figura 11. Metabolismo de efedrona y dimetilpropion. [R]=la reducción; [DM]= N-desmetilación (Valente et al. 2014).

Se determinaron tres vías metabólicas de fase I para mefedrona, tanto en muestras de orina de ratas y de humanos; de las muestras de humano se identificaron siete metabolitos. Mefedrona además de la N-desmetilación de la amina primaria, se puede someter a la oxidación en el grupo metilo del anillo, produciendo un alcohol que puede ser oxidado adicionalmente para dar un ácido carboxílico y después es reducido en el grupo β-ceto (Fig. 12). El primer metabolito de mefedrona resultante de la N-desmetilación también puede estar oxidado o reducido (Meyer, Wilhelm, et al. 2010). El citocromo P450 (CYP) 2D6 (CYP2D6) se encontró que era la principal enzima responsable de la fase I metabolismo de mefedrona en microsomas hepáticos humanos (Pedersen et al. 2013).

Recientemente se desarrolló un método in vitro para la caracterización de la fase I y II vías metabólicas de mefedrona (Khreit et al. 2013). Se incubaron hepatocitos de rata con mefedrona durante 2 h, después se analizó el sobrenadante por HPLC-MS y se identificaron diecisiete metabolitos, de los cuales 7 fueron metabolitos de fase II, como resultado de las reacciones de acetilación (Fig. 12A) y/o glucuronidación (Fig. 12B). En cuanto a los metabolitos reducidos, en la fase II el metabolismo de los grupos hidroxilo también se puede esperar (Valente et al. 2014).

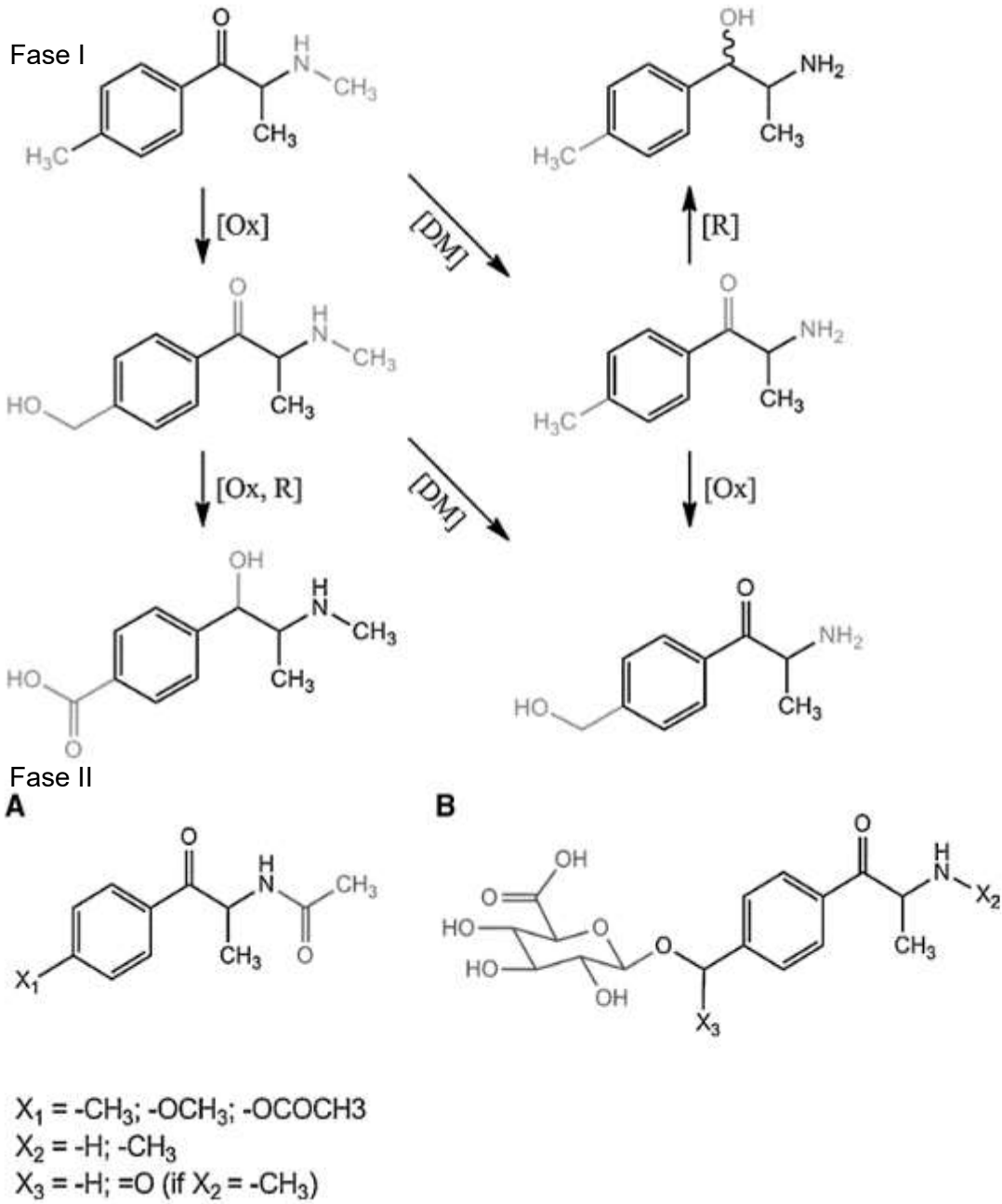
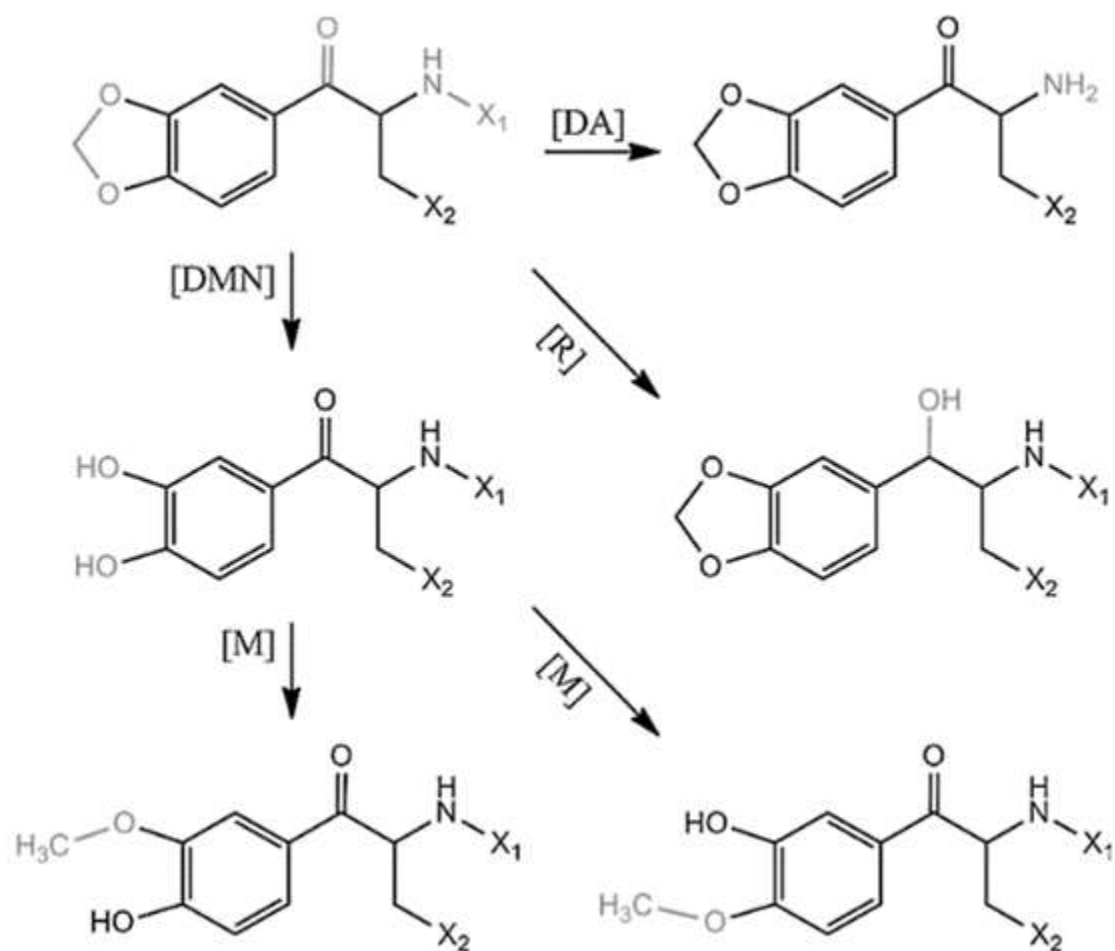


Figura 12. Fase I. Metabolismo de mefedrona. [Ox] N-desmetilación [R] reducción. Fase II. Metabolitos de la mefedrona (Valente et al. 2014).

Se ha caracterizado los metabolismos de catinonas 3,4-metilendioxi, incluyendo metilona, butilona y etilona, (Kamata et al. 2006)(Zaitso et al. 2009). Las tres vías

pueden ser la N-desalquilación (vía menor), la reducción de la fracción β -ceto, y finalmente, el des-etilenación seguido de un O-metilación mediada por la catecol O-metiltransferasa (COMT) (Fig. 13). Los tres metabolitos hidroxilados resultantes de las dos últimas vías son más propensos a sufrir fase II del metabolismo, a saber, la glucuronidación y sulfonación del grupo alcohol, y los conjugados se excretan en la orina, junto con los fármacos sin metabolizar (Coppola & Mondola 2012)(Shima et al. 2009)(Zaitse et al. 2009).

Como en otras catinonas sintéticas, por derivados de pirrolidina, tales como MDPV y α -PVP, el grupo cetona en la cadena lateral de amina se convierte en un alcohol (Fig. 15). En cuanto a MDPV, el anillo de 3,4-metilendioxi es metabolizado de la misma manera que los β k-metilenedioxiamfetaminas (Fig. 14), produciendo el catecol y el metoxi pirovalerona catecol. Se determinó que éstos son los principales metabolitos MDPV, que pueden ser sulfonados o glucuronizados, para posteriormente ser excretados en la orina (Strano-Rossi et al. 2010).



X1= CH₃, X2= H, metilona
 X1= C₂H₅, X2= H, etilona
 X1= CH₃, X2= CH₃, butilona

Figura 13. Fase I del metabolismo 3,4-metilendioxi-N-alquilados derivados de catinona. [R]=la reducción; [DA]=N-desalquilación; [DMN]=desmetilación; [M]= O-metilación (Valente et al. 2014).

La desmetilación fue también la vía principal establecida para la degradación de MDPPP en un estudio metabólico in vitro utilizando microsomas de hígado humano. Además de CYP2D6, la enzima iso-CYP2C19 se determinó que era casi igual de responsable de esta reacción, de la que resulta el metabolito di-OH-PPP (Springer et al. 2008).

Se propuso además la biotransformación del grupo pirrolidina, específicamente para MDPV y α -PVP (Meyer, Du, et al. 2010)(Sauer et al. 2009). Por ejemplo, el anillo de pirrolidina puede ser degradado para la producción de aminas primarias. Por otro lado, la cadena lateral y la 2' posición del anillo de pirrolidina pueden estar hidroxilados, seguido por una deshidrogenación a una cetona y a una lactama, respectivamente. Finalmente, el anillo puede abrir al aldehído alifático correspondiente y someterse a oxidación adicional, produciendo un ácido carboxílico (Fig. 14). En el caso particular de α -PVP, el anillo de fenilo puede ser hidroxilado con mayor probabilidad en la posición 4' (Sauer et al. 2009). Los metabolitos resultantes, junto con otra detención de un grupo hidroxilo, pueden someter parcialmente el metabolismo de fase II (Valente et al. 2014).

Vías metabólicas similares fueron propuestas recientemente para la β -nafirona (Meyer et al. 2013). Vale la pena agregar que el metabolismo de Fledrona que se encuentra como “legal highs” es previsiblemente más lento que otros catinonas sintéticos, como la fluoración que a menudo resultan compuestos más estables, y es por consiguiente más resistentes a la escisión enzimática del enlace C-F. Como α -PVP, la fase I del metabolismo de esta incluye hidroxilación del anillo de fenilo, además de la reducción de β -ceto común y N-desmetilación para dar una amina primaria, mecanismo que se determina en rodajas de hígado de conejo y microsomas hepáticos humanos (Meyer et al. 2012)(Pawlik et al. 2012). N-desmetilación de fledrona está mediada principalmente por la enzima CYP2B6 humana, pero las isoenzimas 2D6, 2C19, 2E1 y 3A4 son capaces de catalizar esta reacción también. Además, el metabolito resultante de la reducción β -ceto puede ser excretado como un conjugado de ácido glucurónico (Meyer et al. 2012).

FARMACODINAMICA

Como se representa en la Fig. 15, catinona es el análogo de β -ceto de anfetamina, mientras sus metabolitos (catina y norefedrina) son estructuralmente muy relacionados a la noradrenalina. La similitud química entre catinona y la anfetamina, y los efectos subjetivos de tipo anfetamínico de la masticación Khat, llevó darle a la catinona la designación de “anfetamina natural” (Kalix 1992).

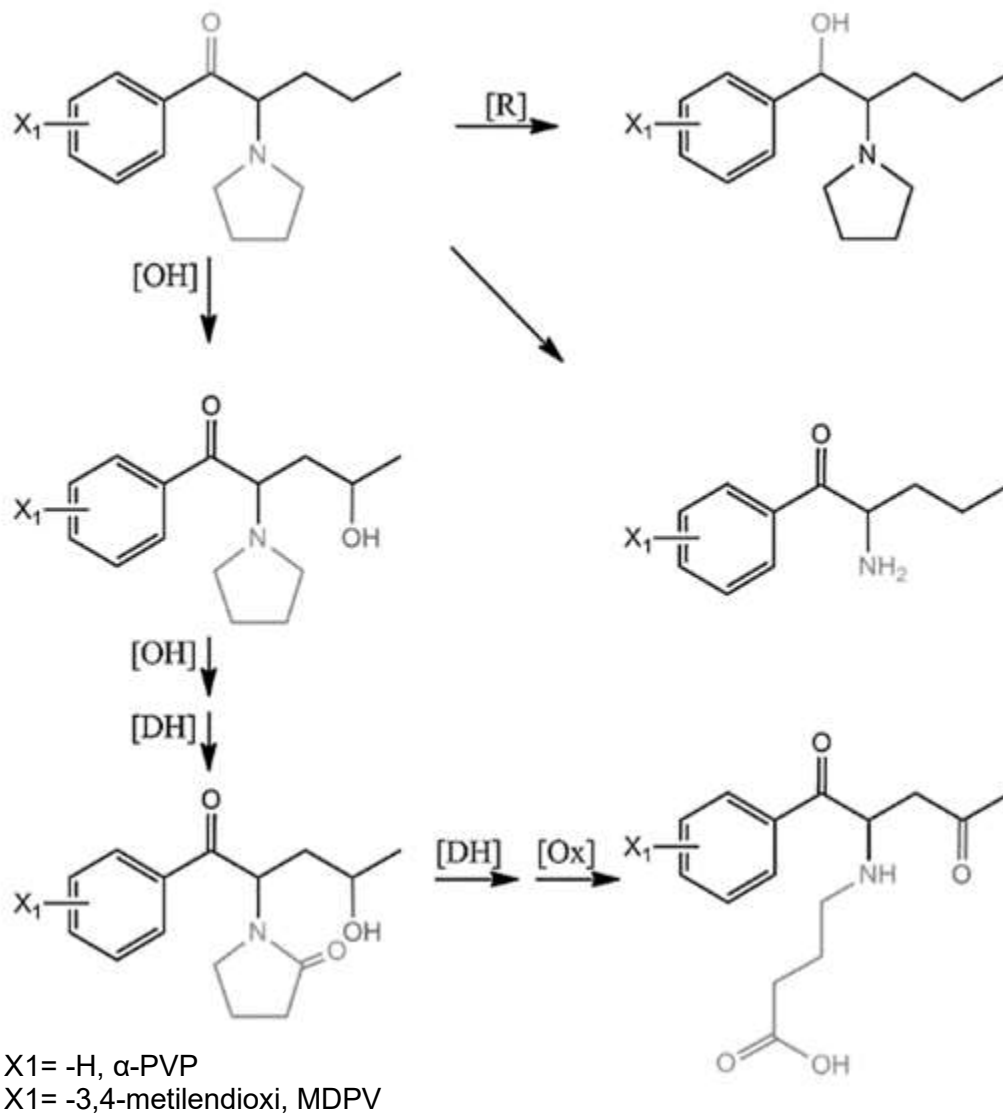


Figura 14. Fase I. Vías metabólicas comunes a α -PVP y MDPV. [R]=la reducción; [OH]=hidroxilación; [DH]=des-hidrogenación; [Ox]=oxidación (Valente et al. 2014).

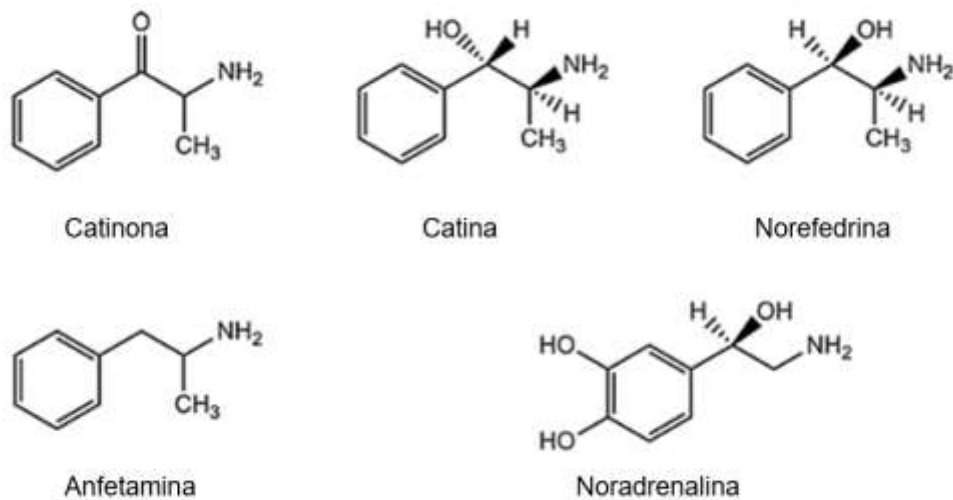


Figura 15. Estructuras químicas de la catinona, catina, norefedrina, anfetamina, y noradrenalina (Valente et al. 2014).

De hecho, las acciones de catinona con anfetaminas indican que pueden ser tanto estimulante del Sistema Nervioso Central y tener efectos simpaticomiméticos. Los primeros estudios sobre la actividad farmacológica de las hojas de Khat mostraron que la catinona, catina y norefedrina son capaces de inducir una liberación de dopamina del Sistema Nervioso Central similar a la anfetamina, siendo la catinona más potente de los tres alcaloides (Kalix 1983)(Kalix & Braenden 1985).

Cabe destacar que, como para la anfetamina, la presencia de un grupo metilo en la α -posición de la cadena lateral feniletilamina previene la inactivación de la catinona, catina, y norefedrina a través de la monoamino oxidasa (MAO) (Siegel et al. 1999). Además, se demostró que la catinona inhibe la MAO más fuertemente que la anfetamina (Nencin et al. 1984) y es más selectiva hacia la isoenzima MAO-B (Osorio-Olivares et al. 2004) cuya inhibición conduce a una disminución en la degradación de la dopamina, en consecuencia, a la acumulación sináptica de esta catecolamina. Además, se encontró que la catinona era más lipofílica que sus metabolitos, favoreciendo su penetración en el Sistema Nervioso Central (Kalix 1991).

ESTATUS LEGAL.

En todo el mundo, el desarrollo de nuevos fármacos ha sido objetivo para aumentar la atención del público, sobre todo en la última década. En Europa, se reportaron más de 150 nuevas sustancias psicoactivas al OEDT 2005 a 2011, de los cuales 34 eran catinonas sintéticas. Análogos de la catinona y en conjunto con los cannabinoides sintéticos representan dos tercios de todas las sustancias notificadas desde 2005, en un grupo que incluye también fenetilaminas legales, piperazinas y triptaminas, la llamada máximos legales (Valente et al. 2014)

Actualmente, la situación legal Khat es ambigua. En Estados Unidos La Ley de Sustancias Controladas de 1970, estableció un marco para la regulación de drogas ilegales en base a su uso médico, riesgo de abuso y de desarrollar dependencia física o psicológica. Los compuestos se clasificaron en una escala de I a la V. Las drogas de la Lista I fueron consideradas como las de mayor riesgo y abuso (sin aplicación médica), mientras que la lista V aglutinó drogas con utilidad médica y con mínimo riesgo de abuso. Después de la aprobación de la Ley de Sustancias Controladas de 1970, surgieron una serie de compuestos legales que imitaban los efectos de las drogas ilícitas más populares (German et al. 2014).

En 1993, la catinona se colocó en la Lista I de la Ley de Sustancias Controladas, mientras que catina ya fue considerada como una sustancia de la Lista IV en 1988 (Anon 2011). El Khat puede caer en la Lista I de sustancias cuando contienen niveles detectables de la catinona. Sin embargo, su situación legal es a menudo cuestionada, sobre todo entre los inmigrantes que viven en países donde el Khat está legalmente controlada (Klein et al. 2012). El Khat es actualmente ilegal en los países como EE.UU. y Canadá, y fue prohibido en varios países europeos, entre ellos Irlanda, Francia, Dinamarca, Alemania, Suecia, Noruega, y más recientemente los Países Bajos. Sin embargo, todavía es legal en el Reino Unido, Portugal, Australia, y en la mayoría de los países de África del Este (Arunotayanun & Gibbons 2012)(Gezon 2012)(Klein et al. 2012). Anfepiramina y pirovalerona están en la Lista IV de dicha Convención, pero un gran número de derivados catinona sintéticos no está bajo control internacional (Valente et al. 2014).

Introducidas en primer lugar como nuevas sustancias psicotrópicas, sin control por parte de la legislación sobre drogas, las catinonas sintéticas como la mefedrona, la pentedrona y la MDPV se han convertido en un elemento fijo en el mercado de las drogas ilegales en algunos países europeos. Las catinonas se utilizan de manera similar a otros estimulantes (y suelen consumirse indistintamente), como la anfetamina y la MDMA. La mayoría de las veces se ofrecen en polvo o pastillas. Su producción parece tener lugar principalmente en China y la India. Posteriormente, se importan a Europa, donde son envasadas y comercializadas como «euforizantes legales» o se venden en el mercado ilegal. El Sistema de alerta rápida ha identificado más de 70 nuevas catinonas en Europa. En 2013 se notificaron más de 10 000 incautaciones de catinonas sintéticas al Sistema de alerta rápida (Grafica 1) (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanias 2014).

Se presentan también datos sobre el número cada vez más alto de incautaciones de nuevas sustancias psicotrópicas notificadas al Sistema de Alerta Rápida de la Unión Europea. En 2013, se notificaron aproximadamente 35,000 incautaciones, principalmente de cannabinoides sintéticos y catinonas. Tal cifra debe considerarse como una estimación mínima, debido a la falta de informes habituales en este ámbito (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanias 2014).

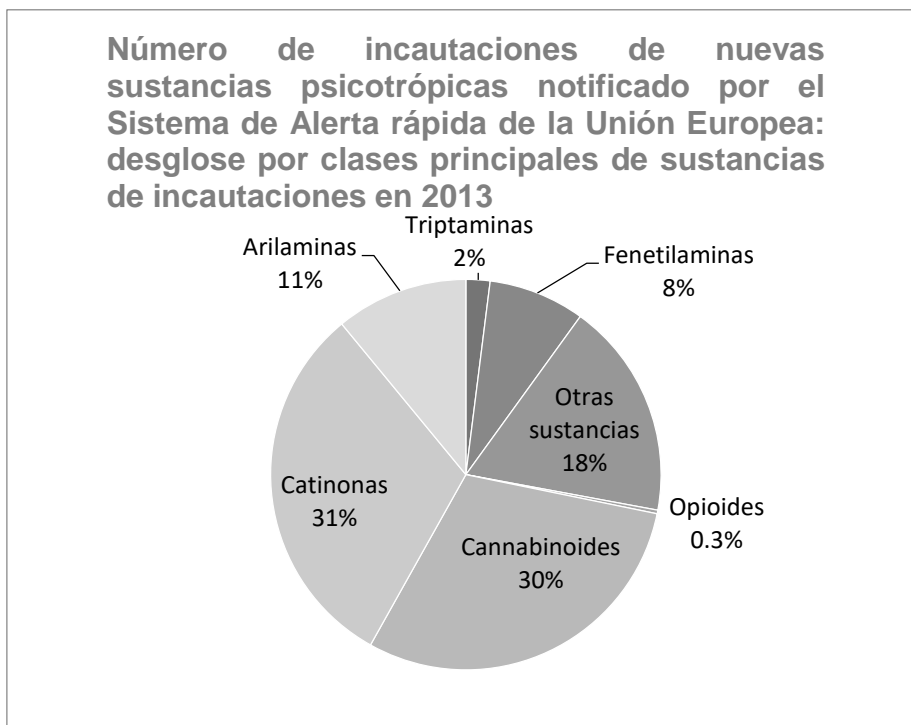


Gráfico 1. Número de incautaciones de nuevas sustancias psicotrópicas notificado por el Sistema de alerta rápida de la Unión Europea: desglose por clases principales de sustancias de incautaciones en 2013. (Informe Europeo sobre Drogas, 2015).

Con el fin de eludir el control legislativo, las catinonas sintéticas se anuncian como 'sales de baño', 'Planta de alimentos', o incluso 'ambientador Hoover', y etiquetado como «no apto para el consumo humano» (Bretteville-Jensen et al. 2013)(Fass et al. 2012)(Van Hout & Brennan 2015). Hoy en día, las catinonas sintéticas están disponibles en línea y en las tiendas minoristas de público recreativo o para uso privado. Las catinonas se encuentran principalmente como un polvo fino blanco, de color blanquecino, o amarillento amorfo o cristalino, en forma de mezclas racémicas y sales de clorhidrato, y se venden principalmente en pequeños envases de 200 mg a 500 mg, o paquetes que va desde los 200 mg hasta los 10 g a veces en forma de cápsula o tableta, con un costo aproximado de 10 a 20 dólares por gramo, siendo las tabletas poco comunes (Bretteville-Jensen et al. 2013)(Coppola & Mondola 2012)(Dargan et al., 2011)(Fass et al. 2012)(Karila & Reynaud 2011)(Kelly 2011b)(Prosser & Nelson 2012)(Yohannan & Bozenko 2010)(Paillet-Loilier et al.

2014). La síntesis de estos derivados de catinona es relativamente fácil y los sitios de internet también se utilizan para la compra de los materiales de partida, al ser la propiofenona o alfa-bromopropiofenona más comúnmente usada (Paillet-Loilier et al. 2014).

La primera exposición de medios de comunicación de nuevas drogas de diseño provenía de un informe de la revista *Mixmag*, "Mefedrona: Conoce la nueva droga favorita Reino Unido" (*Mixmag*, 2010). Esta cobertura de los medios fue instrumental y condujo a la prohibición de la venta de catinonas sintéticas en el Reino Unido (Morris, 2010). Mientras tanto, la droga surgió en los EE.UU. en el Centro de Control de Veneno con llamadas relacionadas a la intoxicación de "sales de baño" pasando de 0 en 2009 a 302 en 2010 y 2,237 en 2011 (NDIC, 2011), esto condujo a una prohibición temporal de emergencia de las catinonas sintéticas por la Administración para el Control de Drogas por sus siglas en inglés (DEA) en septiembre de 2011. (McClellan et al. 2012)

Los temas emergentes de las Américas indican que en los últimos años el mercado de las drogas ilícitas se ha caracterizado por la aparición de varias nuevas sustancias psicoactivas (NSP), que a menudo tienen propiedades químicas y/o farmacológicas similares a las sustancias controladas internacionalmente. Su variedad nunca ha sido tan amplia como lo es ahora y su reconocimiento está vinculado al establecimiento de Sistemas de Alarma Temprana. En las Américas, Canadá y Estados Unidos han reportado la mayor cantidad de NSP, pero entre 2008 y 2014 varios países latinoamericanos han reportado NSP en sus territorios. La información sobre el consumo de estas sustancias es aún bastante limitada. Desde los países de América Latina hay evidencia de consumo de sustancias de origen vegetal, ketamina, cannabinoides sintéticos y fenetilaminas. Varias de estas NSP imitan los efectos de sustancias controladas y se venden en los mercados de éstas. Las implicancias para las políticas públicas con relación a este nuevo y emergente fenómeno son múltiples y desafiantes, ya que más allá del ámbito del consumo y de los potenciales daños a la salud, impactan también sobre las legislaciones vigentes,

las políticas de control, los aspectos forenses, el tráfico de precursores, entre otros. (Secretar et al. 2015)

Las NSP han sido conocidas en el mercado por términos como “drogas de diseño”, “euforizantes legales”, “hierbas euforizantes”, “sales de baño”, “productos químicos de investigación” y “reactivos de laboratorio”. A fin de promover una terminología clara sobre este asunto, la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) utiliza únicamente el término nuevas sustancias psicoactivas, las cuales se definen como *"sustancias de abuso, ya sea en forma pura o en preparado, que no son controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública"*. El término “nuevas” no se refiere necesariamente a nuevas invenciones – varias NSP fueron sintetizadas por primera vez hace 40 años –y son sustancias que han aparecido recientemente en el mercado que no han sido incorporadas en las Convenciones antes mencionadas (Secretar et al. 2015)

América del Norte, principalmente Estados Unidos y Canadá, son uno de los mercados más grandes y diversificados para NSP en el mundo. Ha habido un número creciente de NSP reportadas desde Estados Unidos y Canadá, que casi se han cuadruplicado entre 2010 y 2013. Desde 2008 los cannabinoides sintéticos han constituido un grupo creciente de NSP, lo que representó el 31% del total en 2013, seguido por las catinonas sintéticas con un 24% y las fenetilaminas con alrededor del 22%. Otras NSP reportadas, como aminoindanos, ketamina, sustancias tipo fenciclidina, piperazinas, sustancias de origen vegetal y triptaminas han aumentado constantemente en los últimos años y juntas representan cerca del 25% del total anual desde el año 2009 (Secretar et al. 2015).

Debido a la continua búsqueda de nuevos máximos legales, menos costoso, y más potentes para los usuarios de drogas, la síntesis de nuevos derivados de catinona se ha convertido en una industria fructífera, lo que lleva a una rápida aparición de nuevas sustancias alternativas cada año. Como consecuencia de la criminalización de los derivados mefedrona, un grupo de productos nombrado "Energía" (NRG), se ha anunciado como análogo de catinona naftilo, que comenzó a entrar en la escena

recreativa (Measham et al. 2011). NRG-1, el primero de estos preparados para ser comercializados, pretendía contener naftilpirovalerona o nafirona, que también fue el primero de los derivados sintéticos de la segunda generación de sincronización reportada a través del sistema de alerta rápida de la Unión Europea, en 2010 (Valente et al. 2014). Sin embargo, los estudios sobre la composición química de NRG-1 revelaron que sólo una pequeña parte de las preparaciones disponibles de esta marca en realidad contenía nafirona. De hecho se mostró que la mayoría de las muestras de productos de tipo NRG analizados contenían catinonas sintéticas ilegales, como mefedrona, fefedrona, butilona, MDPV, pentilona, 4-MEC, MDPBP y MPPP (Brandt, Sumnall, et al. 2010a)(Brandt, Sumnall, et al. 2010b), lo que plantea problemas de salud graves para los usuarios y exige repercusiones penales para los vendedores (Valente et al. 2014).

En la actualidad, las sales de baño se siguen produciendo y abusado a pesar de los intentos de limitar su uso. Mientras que la prohibición de la DEA en cannabinoides sintéticos limita en gran medida su uso en los EE.UU. (Paillet-Loilier et al. 2014). La mayor información sobre consumo de NSP proviene de los países de América del Norte, fundamentalmente de los Estados Unidos y Canadá, donde los cannabinoides sintéticos, catinonas sintéticas, ketamina, piperacinas y fenetilaminas han aparecido en forma recurrente en las últimas encuestas sobre consumo. Pero también en México, así como en el resto de países de América Latina, se ha detectado un consumo importante de algunas NSP, como plantas alucinógenas, además de cannabinoides sintéticos, fenetilaminas, piperazinas y ketamina. Muchas de estas sustancias están siendo detectadas entre la población más joven, como los estudiantes secundarios y universitarios (Secretar et al. 2015). En México la catinona y la mefedrona se encuentra bajo control y vigilancia, enlistada en la Ley general de salud LGS, en su artículo 245 del grupo I con la denominación química de $-(\alpha)$ aminopropiofenona; pero el consumo generalizado de estupefacientes confunde a la catinona con la anfetamina y con ello genera desconocimiento sobre el uso de catinonas sintéticas. Pero al ser poderosos estimulantes sintéticos con propiedades de refuerzo probablemente darán lugar a su existencia como un elemento permanente en el mercado negro en todo el mundo.

Con la purificación refinada y las técnicas de fabricación, es posible que estos compuestos pudieran unirse a las filas de la metanfetamina y el éxtasis como una droga de diseño generalizada de abuso (Paillet-Loilier et al. 2014). Por lo que urge poner atención a este nuevo fenómeno de nivel internacional, que implica un nuevo reto tanto para los organismos sanitarios, como para los organismos policiales, judiciales y de información, ya que han aumentado de manera persistente en la última década (Secretar et al. 2015).

CONCLUSIONES.

Durante varios siglos masticar las hojas del Khat ha sido considerada una costumbre social y cultural en las comunidades árabes y africanas de Arabia Saudita. En donde la principal sustancia psicoactiva que las constituye es la catinona. La catinona es un análogo de la β -ceto anfetamina, por lo que se observan efectos similares a las anfetaminas, tales como la euforia y el aumento de energía.

Los principales derivados sintéticos de las catinonas fueron para uso clínico, principalmente como antidepresivos y anoréxicos; pero rápidamente se desvirtuaron y comenzaron a ser parte de los mercados de drogas recreativas vendidos como sales de baño. Siendo para los usuarios una alternativa de droga ilegal como la cocaína o el éxtasis, por mencionar algunos, pero con la conveniencia de que los otros estimulantes están fuertemente regulados. Añadiendo, además su distribución local o la red en los llamados smartshops. Pese a que el estatus que mantienen ahora algunas catinonas son ilegales en muchos países incluido México, pero al ser drogas de uso prevalente la MDPV y la mefedrona, son las principales sustancias detectadas en orina después de una sobredosis. Con más de 30 derivados, la información de su farmacología y toxicología es escasa, pero los casos de muerte por el uso de catinonas sintéticas se han reportado en todo el mundo.

La presente información bibliográfica nos arroja un panorama muy amplio y de poca aplicación legal por la facilidad con que se pueden conseguir diferentes catinonas sintéticas, sin embargo, nos abre un panorama para la búsqueda de métodos de pruebas de rutina en pacientes que presenten el cuadro de uso habitual o la sobredosis con las mismas. Los médicos deben concientizarse en esta tendencia

de consumo: 1. Como una explicación en los pacientes con síndromes tóxicos de delirio inexplicable o psicosis secundarias. 2. Tratarla adecuadamente, manteniendo actualizadas sus bases de datos y 3. Concientizando al mismo tiempo a la gente la tendencia de este problema ya que varios derivados de catinonas nuevos surgen cada año en los mercados legales recreativos.

Aarde, S.M. et al., 2013. The novel recreational drug 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: self-administration and locomotor activity in rats. *Neuropharmacology*, 71, pp.130–40. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390813001408> [Accessed May 20, 2016].

al’Absi, M., Nakajima, M., et al., 2014. Concurrent tobacco and khat use is associated with blunted cardiovascular stress response and enhanced negative mood: a cross-sectional investigation. *Human psychopharmacology*, 29(4), pp.307–15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706595> [Accessed December 7, 2015].

al’Absi, M., Lemieux, A. & Nakajima, M., 2014. Peptide YY and ghrelin predict craving and risk for relapse in abstinent smokers. *Psychoneuroendocrinology*, 49, pp.253–259. Available at: <http://www.psyneuenjournal.com/article/S0306453014002947/fulltext> [Accessed October 2, 2015].

Alem, A., Kebede, D. & Kullgren, G., 1999. The prevalence and socio-demographic correlates of khat chewing in Butajira, Ethiopia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100, pp.84–91. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0447.1999.tb10699.x> [Accessed October 2, 2015].

Al-Habori, M., 2005. The potential adverse effects of habitual use of *Catha edulis* (khat). *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(6), pp.1145–1154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16255671> [Accessed October 7, 2015].

Al-Hebshi, N.N. & Skaug, N., 2005. Effect of khat chewing on 14 selected periodontal bacteria in sub- and supragingival plaque of a young male population. *Oral microbiology and immunology*, 20(3), pp.141–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15836514> [Accessed October 7, 2015].

Ali, W.M. et al., 2011. Acute Coronary Syndrome and Khat Herbal Amphetamine Use: An Observational Report. *Circulation*, 124(24), pp.2681–2689. Available

at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22155995> [Accessed October 2, 2015].

Al-Motarreb, A., Al-Habori, M. & Broadley, K.J., 2010. Khat chewing, cardiovascular diseases and other internal medical problems: the current situation and directions for future research. *Journal of ethnopharmacology*, 132(3), pp.540–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20621179> [Accessed October 7, 2015].

Al-Motarreb, A., Baker, K. & Broadley, K.J., 2002. Khat: pharmacological and medical aspects and its social use in Yemen. *Phytotherapy research: PTR*, 16(5), pp.403–13. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.1106> [Accessed October 2, 2015].

Al-Mugahed, L., 2008. Khat chewing in Yemen: turning over a new leaf. *Bulletin of the World Health Organization*, 86(10), pp.741–2. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2649518&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 2, 2015].

Ambach, L. et al., 2014. Rapid and simple LC-MS/MS screening of 64 novel psychoactive substances using dried blood spots. *Drug Testing and Analysis*, 6(4), pp.367–375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23868723> [Accessed October 2, 2015].

Ammann, D. et al., 2012. Detection and Quantification of New Designer Drugs in Human Blood: Part 2 - Designer Cathinones. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(6), pp.381–389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593565> [Accessed October 2, 2015].

ANDERSON, D. & CARRIER, N., 2010. KHAT IN COLONIAL KENYA: A HISTORY OF PROHIBITION AND CONTROL. *The Journal of African History*, 50(03), p.377. Available at: http://journals.cambridge.org/abstract_S0021853709990752 [Accessed October 2, 2015].

Angoa-Pérez, M. et al., 2012. Mephedrone, an abused psychoactive component of

“bath salts” and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *Journal of neurochemistry*, 120(6), pp.1097–107. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3296829&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 9, 2016].

Anon, 2011. Schedules of controlled substances: temporary placement of three synthetic cathinones in Schedule I. Final Order. *Federal register*, 76(204), pp.65371–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22016903> [Accessed November 11, 2015].

Archer, R.P., 2009. Fluoromethcathinone, a new substance of abuse. *Forensic Science International*, 185(1-3), pp.10–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195800> [Accessed October 2, 2015].

Arunotayanun, W. & Gibbons, S., 2012. Natural product “legal highs.” *Natural Product Reports*, 29(11), p.1304. Available at: <http://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2012/np/c2np20068f> [Accessed October 2, 2015].

Balint, E.E., Falkay, G. & Balint, G.A., 2009. Khat - a controversial plant. *Wiener klinische Wochenschrift*, 121(19-20), pp.604–14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19921126> [Accessed October 2, 2015].

Banjaw, M.Y., Miczek, K. & Schmidt, W.J., 2006. Repeated *Catha edulis* oral administration enhances the baseline aggressive behavior in isolated rats. *Journal of neural transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 113(5), pp.543–56. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16082505> [Accessed April 9, 2016].

Baron, D., 1999. The qat party. *BMJ (Clinical research ed.)*, 319(7208), p.500. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1116390&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 2, 2015].

- Baumann, M.H. et al., 2011. The Designer Methcathinone Analogs, Mephedrone and Methylone, are Substrates for Monoamine Transporters in Brain Tissue. *Neuropsychopharmacology*, 37(5), pp.1192–1203. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3306880&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].
- Baumann, M.H., Partilla, J.S. & Lehner, K.R., 2013. Psychoactive “bath salts”: Not so soothing. *European Journal of Pharmacology*, 698(1-3), pp.1–5. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.11.020>.
- Baumann, M.H., Wang, X. & Rothman, R.B., 2007. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) neurotoxicity in rats: a reappraisal of past and present findings. *Psychopharmacology*, 189(4), pp.407–24. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1705495&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed February 2, 2016].
- Bell, C. et al., 2011. Development of a rapid LC-MS/MS method for direct urinalysis of designer drugs. *Drug Testing and Analysis*, 3(7-8), pp.496–504. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21744513> [Accessed October 2, 2015].
- Bentur, Y., Bloom-Krasik, A. & Raikhlin-Eisenkraft, B., 2008. Illicit cathinone (“Hagigat”) poisoning. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 46(3), pp.206–10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17852166> [Accessed October 7, 2015].
- Blom, M.T. et al., 2011. Differential changes in QTc duration during in-hospital haloperidol use. *PloS one*, 6(9), p.e23728. Available at: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0023728> [Accessed October 7, 2015].
- Bongard, S. et al., 2011. Khat Use and Trait Anger: Effects on Affect Regulation during an Acute Stressful Challenge. *European Addiction Research*, 17(6), pp.285–291. Available at: <http://www.karger.com/Article/FullText/330317>

[Accessed October 2, 2015].

- Borek, H.A. & Holstege, C.P., 2012. Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of “bath salts” containing 3,4-methylenedioxypropylone. *Annals of emergency medicine*, 60(1), pp.103–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387085> [Accessed October 7, 2015].
- Bosson, M.G., Van Dijk, J.P. & Niesink, R.J.M., 2005. Methylone and mCPP, two new drugs of abuse? *Addiction biology*, 10(4), pp.321–323.
- Brandt, S.D., Sumnall, H.R., et al., 2010a. Analyses of second-generation “legal highs” in the UK: initial findings. *Drug testing and analysis*, 2(8), pp.377–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20687197> [Accessed October 1, 2015].
- Brandt, S.D. et al., 2011. Analysis of NRG “legal highs” in the UK: identification and formation of novel cathinones. *Drug testing and analysis*, 3(9), pp.569–75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960541> [Accessed October 2, 2015].
- Brandt, S.D., Sumnall, H.R., et al., 2010b. Second generation mephedrone. The confusing case of NRG-1. *BMJ (Clinical research ed.)*, 341, p.c3564. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605894> [Accessed October 8, 2015].
- Brandt, S.D., Wootton, R.C.R., et al., 2010. The naphyrone story: The alpha or beta-naphthyl isomer? *Drug testing and analysis*, 2(10), pp.496–502. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20886463> [Accessed May 3, 2016].
- Brenneisen, R. et al., 1990. Amphetamine-like effects in humans of the khat alkaloid cathinone. *British journal of clinical pharmacology*, 30(6), pp.825–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1368302&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].
- Brenneisen, R., Geisshüsler, S. & Schorno, X., 1986. Metabolism of cathinone to

(-)-norephedrine and (-)-norpseudoephedrine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 38(4), pp.298–300. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2042-7158.1986.tb04571.x> [Accessed October 8, 2015].

Bretteville-Jensen, a L. et al., 2013. Synthetic Cannabinoids and Cathinones: Prevalence and Markets. *Forensic Sci Rev*, 25(1-2), pp.7–26.

Bretteville-Jensen, A.L. et al., 2013. Synthetic Cannabinoids and Cathinones: Prevalence and Markets. *Forensic science review*, 25(1-2), pp.7–26. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26226848> [Accessed October 2, 2015].

Bruno, R. et al., 2012. Emerging psychoactive substance use among regular ecstasy users in Australia. *Drug and alcohol dependence*, 124(1-2), pp.19–25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22209387> [Accessed October 5, 2015].

Brunt, T.M. et al., 2011. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), pp.1543–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20826554> [Accessed August 26, 2015].

Cameron, K.N. et al., 2013. Bath salts components mephedrone and methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) act synergistically at the human dopamine transporter. *British Journal of Pharmacology*, 168(7), pp.1750–1757. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3605880&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].

Colzato, L.S. et al., 2011. Khat use is associated with impaired working memory and cognitive flexibility. *PloS one*, 6(6), p.e20602. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3115937&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].

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), pp.144–149. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.03.009>.

Cox, G., 2003. Adverse effects of khat: a review. *Advances in Psychiatric Treatment*, 9(6), pp.456–463. Available at: <http://apt.rcpsych.org/content/9/6/456.abstract> [Accessed October 2, 2015].

Cozzi, N. V et al., 1999. Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketoamphetamines. *European journal of pharmacology*, 381(1), pp.63–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528135> [Accessed October 7, 2015].

Dal Cason, T.A., Young, R. & Glennon, R.A., 1997. Cathinone: an investigation of several N-alkyl and methylenedioxy-substituted analogs. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 58(4), pp.1109–16. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408221> [Accessed May 3, 2016].

Dargan, P. & Wood, D., 2010. Annex 1 to the Risk assessment report: technical report on mephedrone. , (July), pp.1–84.

Dargan, P.I. et al., The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug testing and analysis*, 3(7-8), pp.454–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21755604> [Accessed October 2, 2015].

Dargan, P.I., Albert, S. & Wood, D.M., 2010. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 103(11), pp.875–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20675396> [Accessed October 2, 2015].

Davies, S. et al., 2010. Purchasing “legal highs” on the Internet--is there consistency in what you get? *QJM*, 103(7), pp.489–493. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413562> [Accessed October 8, 2015].

- Dawson, B.A. et al., 1994. Nuclear Magnetic Resonance Identification of the Phenylalkylamine Alkaloids of Khat Using a Chiral Solvating Agent. *Journal of Forensic Sciences*, 39(4), p.13681J. Available at: http://www.astm.org/DIGITAL_LIBRARY/JOURNALS/FORENSIC/PAGES/JFS13681J.htm [Accessed October 2, 2015].
- Dhaifalah, I. & Santavý, J., 2004. Khat habit and its health effect. A natural amphetamine. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, 148(1), pp.11–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523540> [Accessed October 2, 2015].
- Douglas, H., Boyle, M. & Lintzeris, N., 2011. The health impacts of khat: a qualitative study among Somali-Australians. *The Medical Journal of Australia*, 195(11), pp.666–669. Available at: http://www.mja.com.au/public/issues/195_11_121211/dou10166_fm.html.
- Durham, M., 2011. Ivory wave: the next mephedrone? *Emergency Medicine Journal*, 28(12), pp.1059–1060. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406576> [Accessed October 7, 2015].
- Emerson, T.S. & Cisek, J.E., 1993. Methcathinone: a Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. *Annals of emergency medicine*, 22(12), pp.1897–903. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8239113> [Accessed October 8, 2015].
- Eshleman, A.J. et al., 2013. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochemical pharmacology*, 85(12), pp.1803–15. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3692398&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 8, 2016].
- Fantegrossi, W.E. et al., 2013. In vivo effects of abused “bath salt” constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in mice: drug discrimination, thermoregulation, and locomotor activity. *Neuropsychopharmacology: official*

publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 38(4), pp.563–73. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3572465&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 9, 2016].

Fasanmade, A., Kwok, E. & Newman, L., 2007. Oral squamous cell carcinoma associated with khat chewing. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(1), pp.e53–e55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482851> [Accessed October 2, 2015].

Fass, J.A., Fass, A.D. & Garcia, A.S., 2012. Synthetic cathinones (bath salts): legal status and patterns of abuse. *The Annals of pharmacotherapy*, 46(3), pp.436–441. Available at: <http://aop.sagepub.com/content/46/3/436.full> [Accessed October 2, 2015].

Feyissa, A.M. & Kelly, J.P., 2008. A review of the neuropharmacological properties of khat. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 32(5), pp.1147–66. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584608000134> [Accessed October 2, 2015].

Fleckenstein, A.E. et al., 2007. New Insights into the Mechanism of Action of Amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47(1), pp.681–698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209801> [Accessed January 7, 2016].

Foltin, R.W. & Schuster, C.R., 1982. Behavioral tolerance and cross-tolerance to dl-cathinone and d-amphetamine in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 222(1), pp.126–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7086694> [Accessed October 7, 2015].

Fornal, E., 2013. Identification of substituted cathinones: 3,4-Methylenedioxy derivatives by high performance liquid chromatography-quadrupole time of flight mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 81-82,

pp.13–9. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708513001349>
[Accessed October 2, 2015].

Forrester, M.B., 2012. Synthetic Cathinone Exposures Reported to Texas Poison Centers. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. Available at:
http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00952990.2012.677890?journalCode=iada20#.Vhauf_I_Oko [Accessed October 8, 2015].

Fröhlich, S., Lambe, E. & O’Dea, J., 2011. Acute liver failure following recreational use of psychotropic “head shop” compounds. *Irish journal of medical science*, 180(1), pp.263–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21063803> [Accessed October 7, 2015].

Garrett, G. & Sweeney, M., 2010. The serotonin syndrome as a result of mephedrone toxicity. *BMJ case reports*, 2010. Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3029518&tool=pmc&rendertype=abstract> [Accessed October 8, 2015].

Gatch, M.B., Taylor, C.M. & Forster, M.J., 2013. Locomotor stimulant and discriminative stimulus effects of “bath salt” cathinones. *Behavioural pharmacology*, 24(5-6), pp.437–47. Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4183201&tool=pmc&rendertype=abstract> [Accessed April 9, 2016].

Gebissa, E., 2010. Khat in the Horn of Africa: historical perspectives and current trends. *Journal of ethnopharmacology*, 132(3), pp.607–14. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874110001625>
[Accessed October 2, 2015].

German, C.L., Fleckenstein, A.E. & Hanson, G.R., 2014. Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. *Life Sciences*, 97(1), pp.2–8. Available at:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3909723&tool=pmc>

entrez&rendertype=abstract [Accessed October 5, 2015].

Gezon, L.L., 2012. Drug Crops and Food Security: The Effects of Khat on Lives and Livelihoods in Northern Madagascar. *Culture, Agriculture, Food and Environment*, 34(2), pp.124–135. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.2153-9561.2012.01072.x> [Accessed November 2, 2015].

Glennon, R.A. et al., 1987. Methcathinone: a new and potent amphetamine-like agent. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 26(3), pp.547–51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3575369> [Accessed April 8, 2016].

Gottardo, R. et al., 2013. Screening for synthetic cannabinoids in hair by using LC-QTOF MS: A new and powerful approach to study the penetration of these new psychoactive substances in the population. *Medicine, Science and the Law*, 54(1), pp.22–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23842479> [Accessed October 2, 2015].

Granek, M., Shalev, A. & Weingarten, A.M., 1988. Khat-induced hypnagogic hallucinations. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 78(4), pp.458–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3227966> [Accessed October 7, 2015].

Griffiths, P. et al., 1997. A transcultural pattern of drug use: qat (khat) in the UK. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 170, pp.281–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9229038> [Accessed October 2, 2015].

Griffiths, P. et al., 2010. Khat use and monitoring drug use in Europe: the current situation and issues for the future. *Journal of ethnopharmacology*, 132(3), pp.578–83. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037887411000303X> [Accessed October 2, 2015].

Guantai, A.N. & Maitai, C.K., 1983. Metabolism of cathinone to d-norpseudoephedrine in humans. *Journal of pharmaceutical sciences*, 72(10),

pp.1217–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6644577> [Accessed October 8, 2015].

Gygi, M.P. et al., 1997. Role of endogenous dopamine in the neurochemical deficits induced by methcathinone. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 283(3), pp.1350–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9400010> [Accessed April 8, 2016].

Hadlock, G.C. et al., 2011. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 339(2), pp.530–6. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3200001&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 8, 2016].

Halbach, H., 1972. Medical aspects of the chewing of khat leaves. *Bulletin of the World Health Organization*, 47(1), pp.21–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2480814&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 2, 2015].

Halket, J.M., Karasu, Z. & Murray-Lyon, I.M., 1995. Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk.). *Journal of ethnopharmacology*, 49(2), pp.111–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8847883> [Accessed October 8, 2015].

Hamamoto, D.T. & Rhodus, N.L., 2009. Methamphetamine abuse and dentistry. *Oral diseases*, 15(1), pp.27–37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18992021> [Accessed October 7, 2015].

Hansen, P., 2010. The ambiguity of khat in Somaliland. *Journal of Ethnopharmacology*, 132(3), pp.590–599. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874110001601> [Accessed October 2, 2015].

Harvey, David. 2000. Química Analítica Moderna. Primera edición. Editorial Mc Graw Hill. pp150-151

- Hill, S.L. & Thomas, S.H.L., 2015. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clinical Toxicology*, 49(8), pp.705–719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21970769> [Accessed October 3, 2015].
- Den Hollander, B. et al., 2013. Long-term cognitive and neurochemical effects of “bath salt” designer drugs methylone and mephedrone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103(3), pp.501–509. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2012.10.006>.
- Van Hout, M.C. & Brennan, R., 2015. Plant food for thought: A qualitative study of mephedrone use in Ireland. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 18(5), pp.371–381. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/09687637.2010.537713> [Accessed October 2, 2015].
- Howell, L.L. & Kimmel, H.L., 2008. Monoamine transporters and psychostimulant addiction. *Biochemical pharmacology*, 75(1), pp.196–217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17825265> [Accessed April 8, 2016].
- Islam, M.W. et al., 1990. Effect of khatamines and their enantiomers on plasma triiodothyronine and thyroxine levels in normal Wistar rats. *The American journal of Chinese medicine*, 18(1-2), pp.71–6. Available at: <http://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X90000101> [Accessed October 2, 2015].
- James, D. et al., 2010. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. *Emergency Medicine Journal*, 28(8), pp.686–689. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3143586&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 2, 2015].
- Kalix, P., 1983. A comparison of the catecholamine releasing effect of the khat alkaloids (-)-cathinone and (+)-norpseudoephedrine. *Drug and alcohol dependence*, 11(3-4), pp.395–401. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6617477> [Accessed October 8, 2015].

Kalix, P., 1996. Catha edulis, a plant that has amphetamine effects. *Pharmacy world & science: PWS*, 18(2), pp.69–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8739260> [Accessed October 8, 2015].

Kalix, P., 1992. Cathinone, a natural amphetamine. *Pharmacology & toxicology*, 70(2), pp.77–86. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1508843> [Accessed October 7, 2015].

Kalix, P., 1984. Recent advances in khat research. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 19(4), pp.319–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6398076> [Accessed October 2, 2015].

Kalix, P., 1991. The pharmacology of psychoactive alkaloids from ephedra and catha. *Journal of ethnopharmacology*, 32(1-3), pp.201–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1881158> [Accessed October 8, 2015].

Kalix, P. & Braenden, O., 1985. Pharmacological aspects of the chewing of khat leaves. *Pharmacological reviews*, 37(2), pp.149–64. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2864707> [Accessed October 8, 2015].

Kamata, H.T. et al., 2006. Metabolism of the recently encountered designer drug, methylene, in humans and rats. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 36(8), pp.709–23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16891251> [Accessed September 26, 2015].

Karila, L. & Reynaud, M., 2011. GHB and synthetic cathinones: clinical effects and potential consequences. *Drug testing and analysis*, 3(9), pp.552–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960540> [Accessed October 1, 2015].

Kasick, D.P., McKnight, C.A. & Klisovic, E., 2012. “Bath salt” ingestion leading to severe intoxication delirium: two cases and a brief review of the emergence of mephedrone use. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 38(2),

pp.176–80. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221190> [Accessed October 7, 2015].

Kassim, S. & Croucher, R., 2012. Factors associated with dental and medical care attendance in UK resident Yemeni khat chewers: a cross sectional study. *BMC Public Health*, 12(1), p.486. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3598685&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].

Kavanagh, P. et al., 2012. The analysis of substituted cathinones. Part 3. Synthesis and characterisation of 2,3-methylenedioxy substituted cathinones. *Forensic science international*, 216(1-3), pp.19–28. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037907381100404X> [Accessed October 2, 2015].

Kehr, J. et al., 2011. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *British journal of pharmacology*, 164(8), pp.1949–58. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3246659&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 9, 2016].

Kelly, J.P., 2011a. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Testing and Analysis*, 3(7-8), pp.439–453. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.313> [Accessed October 2, 2015].

Kelly, J.P., 2011b. Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Testing and Analysis*, 3(7-8), pp.439–453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21755607> [Accessed October 2, 2015].

Khreit, O.I.G. et al., 2013. Elucidation of the Phase I and Phase II metabolic pathways of (±)-4'-methylmethcathinone (4-MMC) and (±)-4'-(trifluoromethyl)methcathinone (4-TFMMC) in rat liver hepatocytes using LC-MS and LC-MS². *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 72, pp.177–

85. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708512004748>
[Accessed October 8, 2015].

Kikura-Hanajiri, R. et al., 2007. The disposition into hair of new designer drugs; methylone, MBDB and methcathinone. *Journal of Chromatography B*, 855(2), pp.121–126. Available at:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023207003790>
[Accessed October 2, 2015].

Klein, A. (Axel), Beckerleg, S. & Hailu, D. (Degol), 2009. Regulating khat - Dilemmas and opportunities for the international drug control system. *International Journal of Drug Policy*. Available at:
http://wrap.warwick.ac.uk/3177/1/WRAP_Beckerleg_DRUGPO-S-08-001031.pdf [Accessed October 2, 2015].

Klein, A., Metaal, P. & Jelsma, M., 2012. Chewing over Khat prohibition: The globalisation of control and regulation of an ancient stimulant. *Legislative Reform of Drug Policies*, (17). Available at:
<http://undrugcontrol.info/en/publications/legislative-reform-series-/item/3101-chewing-over-khat-prohibition>.

Knoll, J., 1979. Studies on the central effects of (-)cathinone. *NIDA research monograph*, 27, pp.322–3. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/121352> [Accessed October 2, 2015].

Kriikku, P. et al., 2011. New designer drug of abuse: 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV). Findings from apprehended drivers in Finland. *Forensic science international*, 210(1-3), pp.195–200. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477955> [Accessed October 2, 2015].

Kyle, P.B. et al., 2011. Illicit bath salts: not for bathing. *Journal of the Mississippi State Medical Association*, 52(12), pp.375–7. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329114> [Accessed October 7, 2015].

- Lea, T., Reynolds, R. & De Wit, J., 2011. Mephedrone use among same-sex attracted young people in Sydney, Australia. *Drug and alcohol review*, 30(4), pp.438–40. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1465-3362.2011.00288.x> [Accessed October 7, 2015].
- Lemieux, A.M., Li, B. & al'Absi, M., 2015. Khat use and appetite: an overview and comparison of amphetamine, khat and cathinone. *Journal of ethnopharmacology*, 160, pp.78–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25435289> [Accessed May 7, 2015].
- Leserman Robbins, J. et al., 2012. Self-reported oral health needs and dental-care seeking behavior among women who use methamphetamine. *Substance use & misuse*, 47(11), pp.1208–13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22856434> [Accessed October 7, 2015].
- Lesiak, A.D. et al., 2013. Direct analysis in real time mass spectrometry (DART-MS) of “bath salt” cathinone drug mixtures. *The Analyst*, 138(12), pp.3424–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23636110> [Accessed October 2, 2015].
- Levine, M., Levitan, R. & Skolnik, A., 2013. Compartment Syndrome After “Bath Salts” Use: A Case Series. *Annals of Emergency Medicine*, 61(4), pp.480–483. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318022> [Accessed October 7, 2015].
- Lindsay, L. & White, M.L., 2012. Herbal Marijuana Alternatives and Bath Salts—“Barely Legal” Toxic Highs. *Clinical Pediatric Emergency Medicine*, 13(4), pp.283–291. Available at: <http://www.clinpedemergencymed.com/article/S1522840112000729/fulltext> [Accessed August 18, 2015].
- Lisek, R. et al., 2012. Mephedrone (‘bath salt’) elicits conditioned place preference and dopamine-sensitive motor activation. *Drug and Alcohol Dependence*, 126(1-2), pp.257–262. Available at:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.04.021>.

López-Arnau, R. et al., 2013. An integrated pharmacokinetic and pharmacodynamic study of a new drug of abuse, methylone, a synthetic cathinone sold as “bath salts”. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 45, pp.64–72. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584613000730> [Accessed October 8, 2015].

López-Arnau, R. et al., 2012. Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *British Journal of Pharmacology*, 167(2), pp.407–420. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3481047&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].

Lusthof, K.J. et al., 2011. A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands. *Forensic Science International*, 206(1-3), pp.e93–e95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21227604> [Accessed October 7, 2015].

Macher, A.M. & Penders, T.M., 2013. False-positive phencyclidine immunoassay results caused by 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV). *Drug testing and analysis*, 5(2), pp.130–2. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22611039> [Accessed October 2, 2015].

Manghi, R.A. et al., 2009. Khat use: lifestyle or addiction? *Journal of psychoactive drugs*, 41(December), pp.1–10.

Marinetti, L.J. & Antonides, H.M., 2013. Analysis of Synthetic Cathinones Commonly Found in Bath Salts in Human Performance and Postmortem Toxicology: Method Development, Drug Distribution and Interpretation of Results. *Journal of Analytical Toxicology*, 37(3), pp.135–146. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23361867> [Accessed October 2, 2015].

Markantonis, S.L., Kyroudis, A. & Beckett, A.H., 1986. The stereoselective

metabolism of dimethylpropion and monomethylpropion. *Biochemical pharmacology*, 35(3), pp.529–32. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3947386> [Accessed October 8, 2015].

Martínez-Clemente, J. et al., 2012. Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(3), pp.231–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21824752> [Accessed April 9, 2016].

Martínez-Clemente, J. et al., 2013. Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology*, 229(2), pp.295–306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649883> [Accessed April 9, 2016].

Marusich, J. a. et al., 2012. Effects of synthetic cathinones contained in “bath salts” on motor behavior and a functional observational battery in mice. *NeuroToxicology*, 33(5), pp.1305–1313. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2012.08.003>.

Mash, D.C. et al., 2009. Brain biomarkers for identifying excited delirium as a cause of sudden death. *Forensic science international*, 190(1-3), pp.e13–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541436> [Accessed October 7, 2015].

Maskell, P.D. et al., 2011. Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *Journal of analytical toxicology*, 35(3), pp.188–91. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21439157> [Accessed October 7, 2015].

Mathys, K. & Brenneisen, R., 1992. Determination of (S)-(-)-cathinone and its metabolites (R,S)-(-)-norephedrine and (R,R)-(-)-norpseudoephedrine in urine by high-performance liquid chromatography with photodiode-array detection. *Journal of chromatography*, 593(1-2), pp.79–85. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1639915> [Accessed October 8, 2015].

Mayer, M. et al., 2012. Simultaneous Determination of 4-Substituted Cathinones (4-

- MMC, 4-MEC and 4-FMC) in Human Urine by HPLC-DAD. *Journal of Chromatographic Science*, 51(9), pp.861–866. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23192736> [Accessed October 2, 2015].
- McClellan, J.M., Anspikian, A. & Tsuang, J.W., 2012. Bath Salt Use: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of Dual Diagnosis*, 8(3), pp.250–256.
- McDermott, S.D. et al., 2011. The analysis of substituted cathinones. Part 2: an investigation into the phenylacetone based isomers of 4-methylmethcathinone and N-ethylcathinone. *Forensic science international*, 212(1-3), pp.13–21. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21775082> [Accessed October 2, 2015].
- McGraw, M. & McGraw, L., 2012. Bath Salts: Not as Harmless as They Sound. *Journal of Emergency Nursing*, 38(6), pp.582–588. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040164> [Accessed October 7, 2015].
- McNamara, S., Stokes, S. & Coleman, N., 2010. Head shop compound abuse amongst attendees of the Drug Treatment Centre Board. *Irish medical journal*, 103(5), pp.134, 136–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20666082> [Accessed October 7, 2015].
- Measham, F. et al., 2011. The rise in legal highs: prevalence and patterns in the use of illegal drugs and first- and second-generation “legal highs” in South London gay dance clubs. *Journal of Substance Use*. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14659891.2011.594704#.Vjfm27cvddg> [Accessed November 2, 2015].
- Measham, F. et al., 2010. Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: the emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs & Alcohol Today*, 10(1), pp.14–21. Available at: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=2010601758&site=ehost-live>.
- Meltzer, P.C. et al., 2006. 1-(4-Methylphenyl)-2-pyrrolidin-1-yl-pentan-1-one

(Pyrovalerone) analogues: a promising class of monoamine uptake inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 49(4), pp.1420–32. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2602954&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 8, 2016].

Meng, H. et al., 2012. Mephedrone, a new designer drug of abuse, produces acute hemodynamic effects in the rat. *Toxicology letters*, 208(1), pp.62–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22037396> [Accessed April 9, 2016].

Meyer, M.R., Wilhelm, J., et al., 2010. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography–mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 397(3), pp.1225–1233. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20333362> [Accessed October 8, 2015].

Meyer, M.R. et al., 2012. New cathinone-derived designer drugs 3-bromomethcathinone and 3-fluoromethcathinone: studies on their metabolism in rat urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and their detectability in urine. *Journal of mass spectrometry: JMS*, 47(2), pp.253–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22359337> [Accessed October 8, 2015].

Meyer, M.R., Du, P., et al., 2010. Studies on the metabolism of the ??-pyrrolidinophenone designer drug methylenedioxy-pyrovalerone (MDPV) in rat and human urine and human liver microsomes using GC-MS and LC-high-resolution MS and its detectability in urine by GC-MS. *Journal of Mass Spectrometry*, 45(12), pp.1426–1442. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/jms.1859> [Accessed September 3, 2015].

Meyer, M.R., Prosser, D. & Maurer, H.H., 2013. Studies on the metabolism and detectability of the designer drug β -naphyrone in rat urine using GC-MS and LC-HR-MS/MS. *Drug testing and analysis*, 5(4), pp.259–65. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.1443> [Accessed October 8, 2015].

Motbey, C.P. et al., 2013. High levels of intravenous mephedrone (4-methylmethcathinone) self-administration in rats: neural consequences and comparison with methamphetamine. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 27(9), pp.823–36. Available at: <http://jop.sagepub.com/content/early/2013/06/03/0269881113490325> [Accessed April 9, 2016].

Motbey, C.P. et al., 2012. Mephedrone (4-methylmethcathinone, “meow”): acute behavioural effects and distribution of Fos expression in adolescent rats. *Addiction biology*, 17(2), pp.409–22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21995495> [Accessed April 9, 2016].

Murray, B.L., Murphy, C.M. & Beuhler, M.C., 2012. Death following recreational use of designer drug “bath salts” containing 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV). *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(1), pp.69–75. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3550226&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].

Nakajima, M. et al., 2014. Habitual khat and concurrent khat and tobacco use are associated with subjective sleep quality. *Preventing chronic disease*, 11, p.E86. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4032057&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 2, 2015].

Nencini, P. & Ahmed, A.M., 1989. Khat consumption: a pharmacological review. *Drug and Alcohol Dependence*, 23(1), pp.19–29. Available at: <http://www.drugandalcoholdependence.com/article/037687168990029X/fulltext> [Accessed October 2, 2015].

Nencini, P., Ahmed, A.M. & Elmi, A.S., 1986. Subjective effects of khat chewing in humans. *Drug and alcohol dependence*, 18(1), pp.97–105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2877839> [Accessed October 7, 2015].

Nencin, P. et al., 1984. Possible involvement of amine oxidase inhibition in the sympathetic activation induced by khat (*catha edulis*) chewing in humans. *Journal of Ethnopharmacology*, 11(1), pp.79–86. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0378874184900977> [Accessed October 8, 2015].

O'Byrne, P.M. et al., 2013. Screening of stimulants including designer drugs in urine using a liquid chromatography tandem mass spectrometry system. *Journal of analytical toxicology*, 37(2), pp.64–73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23316030> [Accessed October 2, 2015].

Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanias, 2014. *Informe Europeo sobre Drogas 2014*,

Odenwald, M., 2007. Chronic khat use and psychotic disorders: A review of the literature and future prospects. *SUCHT*, 53(1), pp.9–22. Available at: http://www.researchgate.net/publication/30013974_Chronic_khat_use_and_psychotic_disorders_A_review_of_the_literature_and_future_prospects [Accessed October 7, 2015].

Odenwald, M., 2008. Drogas en el punto de mira. , p.4.

Ojanperä, I.A., Heikman, P.K. & Rasanen, I.J., 2011. Urine analysis of 3,4-methylenedioxypyrovalerone in opioid-dependent patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Therapeutic drug monitoring*, 33(2), pp.257–63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21240056> [Accessed October 2, 2015].

Osorio-Olivares, M. et al., 2004. MAO inhibition by arylisopropylamines: the effect of oxygen substituents at the beta-position. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 12(15), pp.4055–66. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089604003943> [Accessed October 8, 2015].

Paillet-Loilier, M. et al., 2014. Emerging drugs of abuse: current perspectives on

substituted cathinones. *Substance abuse and rehabilitation*, 5, pp.37–52. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4043811&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract>.

Pantelis, C., Hindler, C.G. & Taylor, J.C., 1989. Use and abuse of khat (*Catha edulis*): a review of the distribution, pharmacology, side effects and a description of psychosis attributed to khat chewing. *Psychological medicine*, 19(3), pp.657–68. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2572026> [Accessed October 7, 2015].

Patel, S.L., Gammampila, A. & Wright, S., 2005. Khat use among Somalis in four English cities. *Online Report 47/05*.

Paul, B.D. & Cole, K.A., 2001. Cathinone (Khat) and methcathinone (CAT) in urine specimens: a gas chromatographic-mass spectrometric detection procedure. *Journal of analytical toxicology*, 25(7), pp.525–30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11599595> [Accessed October 8, 2015].

Pawlik, E. et al., 2012. Studies on the phase I metabolism of the new designer drug 3-fluoromethcathinone using rabbit liver slices. *International journal of legal medicine*, 126(2), pp.231–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21785905> [Accessed October 8, 2015].

Pedersen, A.J. et al., 2013. In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases. *Drug Testing and Analysis*, 5(6), pp.430–438. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/dta.1369> [Accessed October 8, 2015].

Penders, T.M. et al., 2013. Electroconvulsive Therapy Improves Persistent Psychosis After Repeated Use of Methylenedioxypropylone (“Bath Salts”). *The Journal of ECT*, 29(4), pp.e59–e60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609518> [Accessed October 7, 2015].

Penders, T.M. & Gestring, R., Hallucinatory delirium following use of MDPV: “Bath Salts”. *General hospital psychiatry*, 33(5), pp.525–6. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762997> [Accessed October 7, 2015].

Penders, T.M., Gestring, R.E. & Vilensky, D.A., 2012. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *General Hospital Psychiatry*, 34(6), pp.647–650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898445> [Accessed October 7, 2015].

Penders, T.M., Gestring, R.E. & Vilensky, D.A., 2012. Intoxication delirium following use of synthetic cathinone derivatives. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 38(6), pp.616–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22783894> [Accessed October 7, 2015].

Prosser, J.M. & Nelson, L.S., 2012. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(1), pp.33–42. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3550219&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed August 8, 2015].

Psychonaut WebMapping Research Group, 2009. MDPV Report. *Institute of Psychiatry, King's College London: London UK*, (June 2010). Available at: www.psychonautproject.eu/documents/reports/MDPV.pdf.

Ramoz, L. et al., 2012. Mephedrone (“bath salt”) pharmacology: insights from invertebrates. *Neuroscience*, 208, pp.79–84. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3984045&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 9, 2016].

Ravenel, M.C. et al., 2012. Methamphetamine abuse and oral health: a pilot study of “meth mouth”. *Quintessence international (Berlin, Germany: 1985)*, 43(3), pp.229–37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22299123> [Accessed October 7, 2015].

Regan, L., Mitchelson, M. & Macdonald, C., 2011. Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department. *Emergency medicine journal: EMJ*, 28(12), pp.1055–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21183522> [Accessed

October 7, 2015].

Regunath, H. et al., 2012. Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 16 Suppl 1, pp.S47–9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23036036> [Accessed October 7, 2015].

Rojek, S. et al., 2012. “Legal highs”—Toxicity in the clinical and medico-legal aspect as exemplified by suicide with bk-MBDB administration. *Forensic Science International*, 222(1-3), pp.e1–e6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648055> [Accessed October 8, 2015].

Ross, E. a, Watson, M. & Goldberger, B., 2011. “Bath salts” intoxication. *The New England journal of medicine*, 365(10), pp.967–968.

Rothman, R.B. et al., 2003. In vitro characterization of ephedrine-related stereoisomers at biogenic amine transporters and the receptorome reveals selective actions as norepinephrine transporter substrates. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 307(1), pp.138–45. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12954796> [Accessed April 8, 2016].

Rothman, R.B. & Baumann, M.H., 2003. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *European journal of pharmacology*, 479(1-3), pp.23–40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14612135> [Accessed April 8, 2016].

Ruttenber, A.J. et al., 1997. Fatal excited delirium following cocaine use: epidemiologic findings provide new evidence for mechanisms of cocaine toxicity. *Journal of forensic sciences*, 42(1), pp.25–31. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8988571> [Accessed October 7, 2015].

Sakitama, K. et al., 1995. Pharmacological properties of NK433, a new centrally acting muscle relaxant. *European Journal of Pharmacology*, 273(1-2), pp.47–56. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/001429999400666U>

[Accessed October 2, 2015].

Sammler, E.M. et al., 2010. A harmless high? *Lancet (London, England)*, 376(9742), p.742. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801405> [Accessed October 7, 2015].

Sauer, C. et al., 2009. New designer drug alpha-pyrrolidinovalerophenone (PVP): studies on its metabolism and toxicological detection in rat urine using gas chromatographic/mass spectrometric techniques. *Journal of mass spectrometry: JMS*, 44(6), pp.952–64. Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/jms.1571> [Accessed October 8, 2015].

Schifano, F. et al., 2011. Mephedrone (4-methylmethcathinone; “meow meow”): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology*, 214(3), pp.593–602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21072502> [Accessed September 9, 2015].

Secretar, C., Organizaci, S.M. & Americanos, E., 2015. *Uso de Drogas en las Américas 2015*,

Shima, N., Katagi, M. & Tsuchihashi, H., 2009. Direct Analysis of Conjugate Metabolites of Methamphetamine, 3,4-Methylenedioxymethamphetamine, and Their Designer Drugs in Biological Fluids. *JOURNAL OF HEALTH SCIENCE*, 55(4), pp.495–502. Available at: http://www.researchgate.net/publication/242085620_Direct_Analysis_of_Conjugate_Metabolites_of_Methamphetamine_34-Methylenedioxymethamphetamine_and_Their_Designer_Drugs_in_Biological_Fluids [Accessed October 8, 2015].

Shortall, S.E. et al., 2013. (a) Behavioural and neurochemical comparison of chronic intermittent cathinone, mephedrone and MDMA administration to the rat. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 23(9), pp.1085–95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051939> [Accessed March 1, 2016].

- Shortall, S.E. et al., 2013. Differential effects of cathinone compounds and MDMA on body temperature in the rat, and pharmacological characterization of mephedrone-induced hypothermia. *British journal of pharmacology*, 168(4), pp.966–77. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3631384&tool=pmc&rendertype=abstract> [Accessed September 10, 2015].
- Siegel, G.J. et al., 1999. Basic Neurochemistry. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20385/> [Accessed December 7, 2015].
- Sikk, K. et al., 2013. Manganese-induced parkinsonism in methcathinone abusers: bio-markers of exposure and follow-up. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 20(6), pp.915–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347399> [Accessed October 7, 2015].
- Simmler, L.D. et al., 2013. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *British journal of pharmacology*, 168(2), pp.458–70. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3572571&tool=pmc&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].
- Sitte, H.H. & Freissmuth, M., 2010. The reverse operation of Na(+)/Cl(-)-coupled neurotransmitter transporters--why amphetamines take two to tango. *Journal of neurochemistry*, 112(2), pp.340–55. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4497806&tool=pmc&rendertype=abstract> [Accessed April 8, 2016].
- Sogawa, C. et al., 2011. Methylone and monoamine transporters: correlation with toxicity. *Current neuropharmacology*, 9(1), pp.58–62. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3137202&tool=pmc&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].
- Sørensen, L.K., 2011. Determination of cathinones and related ephedrines in forensic whole-blood samples by liquid-chromatography-electrospray tandem

mass spectrometry. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 879(11-12), pp.727–36. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376674> [Accessed August 18, 2015].

Sparago, M. et al., 1996. Neurotoxic and pharmacologic studies on enantiomers of the N-methylated analog of cathinone (methcathinone): a new drug of abuse. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 279(2), pp.1043–52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8930215> [Accessed October 8, 2015].

Spiller, H.A. et al., 2015. Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clinical Toxicology*, 49(6), pp.499–505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21824061> [Accessed October 7, 2015].

Springer, D. et al., 2008. Identification of cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of 3',4'-methylenedioxy- α -pyrrolidinopropiophenone (MDPPP), a designer drug, in human liver microsomes. *Xenobiotica*. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00498250400028239> [Accessed October 8, 2015].

Stevenson, M., Fitzgerald, J. & Banwell, C., 1996. Chewing as a social act: cultural displacement and khat consumption in the East African communities of Melbourne. *Drug and alcohol review*, 15(1), pp.73–82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203354> [Accessed October 2, 2015].

Strano-Rossi, S. et al., 2010. Toxicological determination and in vitro metabolism of the designer drug methylenedioxypropylvalerone (MPDV) by gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 24(18), pp.2706–2714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814976> [Accessed October 2, 2015].

Sundström, M. et al., 2013. A high-sensitivity ultra-high performance liquid

chromatography/high-resolution time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-HR-TOFMS) method for screening synthetic cannabinoids and other drugs of abuse in urine. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(26), pp.8463–8474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954996> [Accessed October 2, 2015].

Swortwood, M.J., Hearn, W.L. & DeCaprio, A.P., Cross-reactivity of designer drugs, including cathinone derivatives, in commercial enzyme-linked immunosorbent assays. *Drug testing and analysis*, 6(7-8), pp.716–27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677923> [Accessed October 2, 2015].

Szendrei, K., 1980. The chemistry of khat. *Bulletin on narcotics*, 32(3), pp.5–35. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6911031> [Accessed October 2, 2015].

Tesfaye, F. et al., 2008. Association of smoking and khat (*Catha edulis* Forsk) use with high blood pressure among adults in Addis Ababa, Ethiopia, 2006. *Preventing chronic disease*, 5(3), p.A89. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2483558&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 2, 2015].

Toennes, S.W. et al., 2003. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *British journal of clinical pharmacology*, 56(1), pp.125–30. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1884326&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 8, 2015].

Toennes, S.W. & Kauert, G.F., 2002. Excretion and Detection of Cathinone, Cathine, and Phenylpropanolamine in Urine after Kath Chewing. *Clin. Chem.*, 48(10), pp.1715–1719. Available at: <http://www.clinchem.org/content/48/10/1715.abstract> [Accessed August 27, 2015].

Torrance, H. & Cooper, G., 2010. The detection of mephedrone (4-

methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland. *Forensic science international*, 202(1-3), pp.e62–3. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20685050> [Accessed October 2, 2015].

Valente, M.J. et al., 2014. Khat and synthetic cathinones: A review. *Archives of Toxicology*, 88(1), pp.15–45.

Vircks, K.E. & Mulligan, C.C., 2012. Rapid screening of synthetic cathinones as trace residues and in authentic seizures using a portable mass spectrometer equipped with desorption electrospray ionization. *Rapid communications in mass spectrometry: RCM*, 26(23), pp.2665–72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23124656> [Accessed September 3, 2015].

Wabe, N.T., Chemistry, pharmacology, and toxicology of khat (*catha edulis forsk*): a review. *Addiction & health*, 3(3-4), pp.137–49. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3905534&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 2, 2015].

Wang, X. et al., 2012. Simultaneous quantitative determination of bupropion and its three major metabolites in human umbilical cord plasma and placental tissue using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 70, pp.320–9. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3443310&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed December 7, 2015].

Warrick, B.J. et al., 2012. Lethal serotonin syndrome after methylone and butylone ingestion. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, 8(1), pp.65–8. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3550225&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed October 7, 2015].

Westphal, F. et al., 2007. Mass spectral and NMR spectral data of two new designer drugs with an alpha-aminophenone structure: 4'-methyl-alpha-pyrrolidinohexanophenone and 4'-methyl-alpha-pyrrolidinobutyrophenone.

Forensic science international, 169(1), pp.32–42. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962275> [Accessed May 3, 2016].

Widler, P. et al., 1994. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of khat: a controlled study. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 55(5), pp.556–62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7910126> [Accessed October 8, 2015].

Wikström, M. et al., 2010. Two fatal intoxications with the new designer drug methedrone (4-methoxymethcathinone). *Journal of analytical toxicology*, 34(9), pp.594–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073814> [Accessed October 2, 2015].

Winstock, A.R. et al., 2011. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction (Abingdon, England)*, 106(1), pp.154–61. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20735367> [Accessed October 8, 2015].

Wise, R.A., 2008. Dopamine and reward: the anhedonia hypothesis 30 years on. *Neurotoxicity research*, 14(2-3), pp.169–83. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3155128&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed March 9, 2016].

Wood, D.M. & Dargan, P.I., 2012. Mephedrone (4-methylmethcathinone): What is new in our understanding of its use and toxicity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), pp.227–233. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.04.020>.

Wood, D.M., Measham, F. & Dargan, P.I., 2012. “Our favourite drug”: prevalence of use and preference for mephedrone in the London night-time economy 1 year after control. *Journal of Substance Use*. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109%2F14659891.2012.661025> [Accessed October 2, 2015].

Wright, M.J. et al., 2012. Mephedrone (4-methylmethcathinone) and d-methamphetamine improve visuospatial associative memory, but not spatial

working memory, in rhesus macaques. *British journal of pharmacology*, 167(6), pp.1342–52. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3504998&tool=pmc-entrez&rendertype=abstract> [Accessed April 9, 2016].

Wyman, J.F. et al., 2013. Postmortem Tissue Distribution of MDPV Following Lethal Intoxication by “Bath Salts.” *Journal of Analytical Toxicology*, 37(3), pp.182–185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408250> [Accessed October 2, 2015].

Yarom, N. et al., 2010. Oral manifestations of habitual khat chewing: a case-control study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 109(6), pp.e60–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451834> [Accessed October 7, 2015].

Yohannan, J.C. & Bozenko, J.S., 2010. The Characterization of 3, 4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Microgram Journal*, 7(1), pp.5–8.

Yousef, G., Huq, Z. & Lambert, T., Khat chewing as a cause of psychosis. *British journal of hospital medicine*, 54(7), pp.322–6. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8556211> [Accessed October 7, 2015].

Zaitsu, K. et al., 2009. Determination of the metabolites of the new designer drugs bk-MBDB and bk-MDEA in human urine. *Forensic Science International*, 188(1-3), pp.131–139. Available at: <http://www.fsijournal.org/article/S0379073809001558/fulltext> [Accessed October 8, 2015].

Zaitsu, K. et al., 2011. Recently abused ??-keto derivatives of 3,4-methylenedioxyphenylalkylamines: A review of their metabolisms and toxicological analysis. *Forensic Toxicology*, 29(2), pp.73–84.

Zelger, J.L. & Carlini, E.A., 1980. Anorexigenic effects of two amines obtained from *Catha edulis* Forsk. (Khat) in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 12(5), pp.701–5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7393964>

[Accessed October 7, 2015].

Zelger, J.L., Schorno, H.X. & Carlini, E.A., 1980. Behavioural effects of cathinone, an amine obtained from *Catha edulis* Forsk.: comparisons with amphetamine, norpseudoephedrine, apomorphine and nomifensine. *Bulletin on narcotics*, 32(3), pp.67–81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6911034> [Accessed October 2, 2015].

Zuba, D., 2012. Identification of cathinones and other active components of “legal highs” by mass spectrometric methods. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 32, pp.15–30. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165993611003761> [Accessed October 2, 2015].

Zuba, D., Adamowicz, P. & Byrska, B., 2013. Detection of buphedrone in biological and non-biological material – Two case reports. *Forensic Science International*, 227(1-3), pp.15–20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981959> [Accessed October 2, 2015].