



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**TENDENCIAS EN EL ESTUDIO DE AGONISTAS SINTÉTICOS DEL
RECEPTOR DE CANNABINOIDES**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

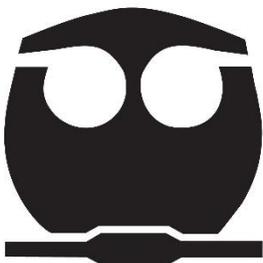
Que para obtener el título de
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

P R E S E N T A

Abigail Vidal Silva

DIRECTOR DE TESIS

Mtra. Alejandra Quijano Mateos



Ciudad Universitaria, Cd. Mx.,

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 PROF: GONZALEZ TRUJANO MARIA EVA
VOCAL PROF: FLORES AVILA CAROLINA
SECRETARIO PROF: QUIJANO MATEOS ALEJANDRA
SUPLENTE 1 PROF: CENTENO LLANOS SANDRA MARIA
SUPLENTE 2 PROF: GUTIERREZ SANCHEZ ALEJANDRO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Sede de la Licenciatura en Ciencia Forense

Circuito de Investigación científica S/N. Ciudad Universitaria. CP. 04510. México, D.F.

ASESOR:

Alejandra Quijano Mateos

SUSTENTANTE:

Abigail Vidal Silva

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	8
1.1	Sustancias psicoactivas emergentes	8
1.2	Planteamiento del problema	14
1.3	Objetivos	15
1.3.1	General	15
1.3.2	Particulares	15
1.3	Hipótesis:.....	15
1.4	Metodología:	16
II.	INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA	16
2.1	Receptores de cannabinoides	16
2.1.1	Receptor CB ₁	18
2.1.2	Receptor CB ₂	19
2.2	Surgimiento de los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides.	20
2.3	Agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides	23
2.4	Cannabinoides sintéticos en los productos <i>Spice</i>	41
2.4.1	Aspectos generales y composición.....	41
2.4.2	Forma de consumo	46
2.4.3	Perfil del usuario	47
2.4.4	Farmacocinética	49
2.4.5	Absorción	49
2.4.6	Distribución	52
2.4.7	Biotransformación y excreción.....	52
2.4.5	Efectos de los cannabinoides sintéticos.....	58
2.4.5.1	Efectos Neuropsiquiátricos	60
2.4.5.2	Efectos Neurológicos	63
2.4.5.3	Efectos Oculares.....	64
2.4.5.4	Efectos Cardiovasculares	64
2.4.5.5	Efectos Gastrointestinales	65
2.4.5.6	Efectos Metabólicos	66

2.4.5.7 Efectos Pulmonares	67
2.4.5.8 Efectos Renales	67
2.4.5.9 Efectos Dermatológicos	71
2.4.5.10 Efectos en el embarazo y la fertilidad.	75
2.4.5.11 Tolerancia, Dependencia y Síndrome de abstinencia.....	78
2.4.5.12 Muerte asociada con el consumo de CS	82
2.4.5.12 Posible tratamiento clínico	90
2.5 Tendencias en el estudio de cannabinoides sintéticos.....	91
2.5.1 Caracterización toxicológica	91
2.5.2 Afinidad y eficacia	91
2.6.1.2 Metabolitos activos	94
2.6.1.3 Citotoxicidad	98
2.6.1.4 Interacción fármaco-fármaco	100
2.6 Técnicas de detección.....	104
2.6.1 Muestras a base de hierbas.	104
2.6.2 Muestras biológicas.....	105
2.6.3 Ensayos presuntivos	106
2.6.4 Inmunoensayos.....	111
2.6.5 Métodos Cromatográficos.	111
2.7 Identificación de CS	122
III. DISCUSIÓN	123
IV. CONCLUSIONES	130
V. BIBLIOGRAFÍA.....	131

Abreviaturas

AAPCC: Siglas en inglés de la Asociación Americana de Centros de Control de Intoxicaciones

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

ATP: Trifosfato de adenosina o adenosín trifosfato

Ca²⁺: Ion calcio

CB₁: Receptor cannabinoide tipo 1

CB₂: Receptor cannabinoide tipo 2

CG: Cromatografía de gases

CG-EM: Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

CHO: Siglas en inglés de ovario de hámster chino

CI₅₀: concentración inhibitoria

CK: Creatincinasa

CL: cromatografía de líquidos

CL-EM/EM: cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tandem

CS: Cannabinoides sintéticos

DEA: Siglas en inglés de Administración para el control de drogas.

EMCDDA: Siglas en inglés del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías

EUA: Estados Unidos De América

EWS: Siglas en inglés del Sistema de Alerta Temprana

FAAS: Siglas en inglés de ácido graso amida hidrolasa

FDA: Siglas en inglés de Administración de medicamentos y alimentos.

FOB: *Functional Observation Battery*

GABA: ácido γ- aminobutírico

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HEIA: Siglas en inglés de Inmunoensayo enzimático homogéneo

HLM: Siglas en inglés de microsomas hepaticos de humanos.

HPLC: Siglas en inglés de cromatografía de líquidos de alta eficiencia.

IRA: Insuficiencia renal aguda

K⁺: Ion potasio

K_i: Afinidad de unión

LCR: Líquido cefalorraquídeo
LDH: Lactato deshidrogenasa
LGS: Ley General de Salud
LLE: Siglas en inglés de extracción líquido- líquido
LOD: Siglas en inglés de Límite De Detección
LOQ: Siglas en inglés de Límite De Cuantificación
mmHg: milímetros de mercurio.
nM: Nanomolar
NSP: Nuevas Sustancias Psicoactivas
PKA: Proteína Cinasa A
RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
SHC: Síndrome de la Hiperémesis Cannabinoide
SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SMART: Programa Mundial de Vigilancia de Drogas. Analisis, informes y Tendencias.
SNC: Sistema Nervioso Central
SPE: Siglas en inglés Extracción en Fase Sólida
 $t_{1/2}$: tiempo de vida media
TR: Tiempo de retención
UGT: uridinadifosfato glucuroniltransferasa
UNODC: Siglas en inglés de Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito
 Δ^9 -THC: Δ^9 -tetrahidrocannabinol

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es hacer una revisión actualizada sobre la caracterización química farmacológica y toxicológica de los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides. Este receptor está implicado en procesos de la memoria, endocrinos, inmunológicos y en la modulación del dolor, razón por la que sus agonistas podrían tener actividad terapéutica. El Δ^9 -tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC), principio activo de la marihuana, también se une a este receptor, presentando efectos psicoactivos. Por ello que el uso del cannabis está ligado a temas de adicción y dependencia. El consumo de esta sustancia se ha discutido ampliamente y, pese a su legalización en algunos países, sigue siendo una sustancia prohibida.

Por otro lado, la síntesis y estudio de agonistas del receptor de cannabinoides, específicamente de los cannabinoides sintéticos (CS), compuestos que tienen una estructura característica que les permite unirse al receptor de cannabinoides produciendo efectos similares al Δ^9 -THC; se ha desviado del mundo académico y en los últimos años se ha encontrado que estos compuestos están presentes en productos comercializados con el nombre *Spice*. Estos productos son consumidos como una alternativa legal de la marihuana y se han hecho famosos entre los jóvenes por su gran disponibilidad, difícil detección en fluidos corporales tras un examen toxicológico y su falta de regulación. Lo alarmante de esta tendencia es que existe escasa información sobre sus efectos, lo cual representa un potencial de riesgo a la salud, ya que se han presentado casos de muerte que se han atribuido a su uso.

En los casos de intoxicación por estas especies químicas, ha sido difícil identificar al agente causal a través de los efectos, además de que no existen métodos comerciales para identificarlos, por lo tanto en salas de emergencia como en laboratorios forenses, es necesario contar con métodos de detección específicos para estos compuestos. Considerando el riesgo potencial que representa este grupo de compuestos, es necesario regular su uso, razón por la cual, este trabajo ofrece información que pretende ser de utilidad para la comunidad, las instituciones encargadas de la regulación de sustancias y para el público en general.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Sustancias psicoactivas emergentes

En los últimos años, el mercado de las drogas ilícitas se ha caracterizado por la aparición de compuestos nuevos que a menudo tienen propiedades químicas y/o farmacológicas similares a las sustancias controladas internacionalmente (Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas - CICAD., 2015). Estas sustancias con propiedades psicoactivas son conocidas con términos como: “drogas emergentes”, “drogas de diseño”, “drogas recreativas”, “*legal highs*”, “*research chemicals*”, “euforizantes legales”, “hierbas euforizantes”, entre otras (Ferrero Álvarez, Pérez, & Menéndez Sánchez, 2013).

Las “drogas emergentes” son un grupo heterogéneo de sustancias de reciente aparición con efectos psicoactivos utilizadas principalmente por jóvenes con fines lúdicos (García-Repetto & Soria, 2011). Sin embargo, el término “emergente” hace referencia no sólo a sustancias de reciente aparición, pues algunas de ellas se utilizan desde tiempos ancestrales, sino también a nuevas formas de consumo y de distribución (Segal, Gómez-Arnau Ramírez, Rodríguez Salgado, Rabito Alcón, & Correas Lauffer, 2014).

Para dar una terminología sobre estos compuestos, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen (UNODC por sus siglas en inglés) utiliza únicamente el término de nuevas sustancias psicoactivas (NSP), 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" (CICAD, Secretaria Seguridad Multidimensional, & Organización de los Estados Americanos-OEA, 2015). Debido a que no están incluidas en las listas de psicotrópicos o estupefacientes, no se les considera ilegales (Ferrero Álvarez et al., 2013); por el contrario, se les creen alternativas legales a las drogas clásicas, aunque no existan estudios farmacológicos en animales y/o humanos (Burillo-Putze et al., 2011).

Estas sustancias están disponibles en tiendas especializadas conocidas como “*Smart Shop*” o “*Head Shop*” y es habitual conseguirlas en tiendas en línea. Estos productos se venden bajo la denominación de “*legal highs*” y se especifica en la etiqueta comercial que no están destinados al consumo humano. Además, el rápido crecimiento y la expansión del uso de Internet en la sociedad actual han facilitado la difusión de la información a través de “blogs”, donde los consumidores describen los procedimientos para la síntesis de estas sustancias, sus efectos y aconsejan sobre el modo de consumirlas (Ferrero Álvarez et al., 2013). En las tiendas “*Smart Shops*” no se les proporciona a los usuarios información de calidad, no se mencionan los ingredientes que contienen los productos que están adquiriendo, sus efectos adversos, su interacción con otros fármacos o el riesgo de muerte que conlleva el consumirlas. Únicamente, en un intento de evadir la responsabilidad legal, indican que no son aptas para el consumo humano (Schmidt, Sharma, Schifano, & Feinmann, 2011).

El surgimiento de estas NSP en el mercado trae consigo un continuo desafío para los toxicólogos clínicos y forenses, ya que deben estar actualizados en el conocimiento e información sobre estas sustancias. Por una parte, los toxicólogos clínicos deben realizar investigaciones minuciosas debido a la toxicidad inherente de dichas drogas y al desconocimiento que se tiene sobre sus posibles efectos tóxicos, ya que no hay bibliografía científica disponible. El toxicólogo forense, por su parte, debe adaptar los métodos analíticos de los que dispone, o bien, desarrollar nuevos, ya que los utilizados de forma habitual en el laboratorio no son apropiados para determinar la presencia de dichas sustancias en fluidos biológicos (García-Repetto & Soria, 2011).

Recientemente han surgido mezclas de hierbas exóticas y extractos de plantas aromáticas para fumar conocidas como “*Spice*”. Poco se sabe de sus propiedades farmacológicas y toxicológicas, además no es claro el proceso de elaboración de estos productos pero se conoce que contienen cannabinoides sintéticos (CS). Éstos representan el último avance de las NSP (Alves, Spaniol, & Linden, 2012) y forman el grupo con mayor abuso en el mercado (UNODC, 2015). **La Figura 1** muestra el

desarrollo por grupo de NSP en los años de 2009 al 2014 y se observa que los CS son los que han tenido un mayor crecimiento, pasando de menos de 50 CS en el 2009 a más de 150 en el 2014. En el 2008 la UNODC, al detectar CS en los productos *Spice*, comenzó a monitorearlos. En Europa el número de CS detectados a través del Sistema De Alerta Temprana (EWS, por sus siglas en inglés), sigue creciendo año tras año. Se habían reportado 9 CS en 2009, 11 en 2010, 23 en 2011, 30 en 2012, 29 en 2013 y 30 en 2014, con un total de 134 CS que ha sido notificados al Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA, por sus siglas en inglés) (EMCDDA, 2015).

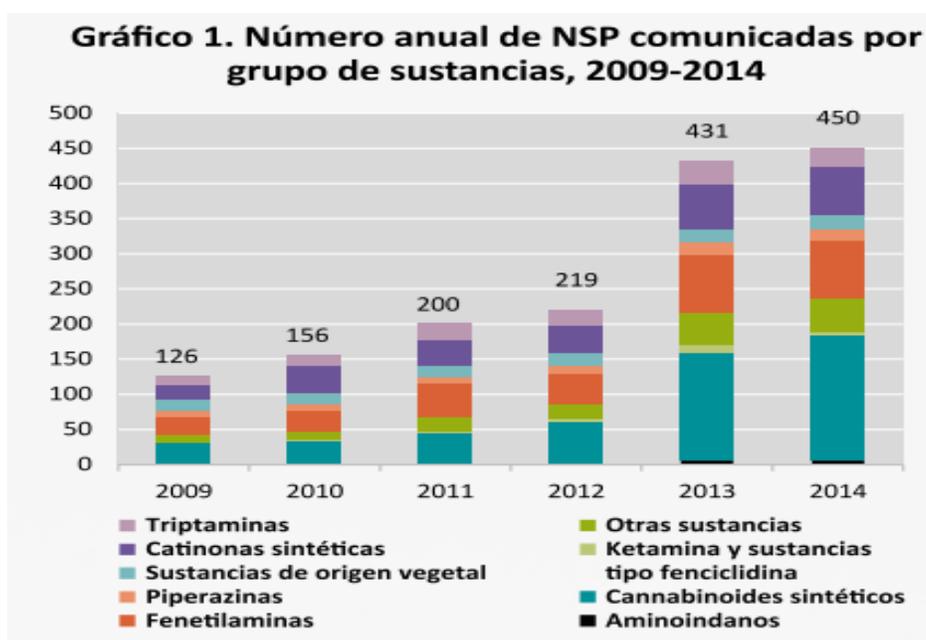


Figura 1. Crecimiento anual de nuevas sustancias psicoactivas por grupo en los años de 2009- 20014 reportadas en Europa (UNODC, 2015).

Estados Unidos de América (EUA) y Canadá son los países con uno de los mercados más grandes y diversificados para las NSP en el mundo. Desde 2008 los CS han constituido un grupo creciente de NSP en América, el cual representó el 31% del total en 2013. En EUA en 2008 surgieron los CS y fueron comercializados como una “alternativa legal de la marihuana”. El Estudio “Monitoreando el Futuro” del año 2014, sobre el consumo de drogas entre los estudiantes, registró que en el 12º grado (equivalente al último año de bachillerato en México) el consumo anual

de los CS fue la quinta sustancia psicoactiva más utilizada con el 5,8%, después del cannabis con 35,1%, las anfetaminas con 8,1%, el Adderall® con 6,8% y otros narcóticos distintos de la heroína con 6,1% (CICAD, 2015).

En EUA, como consecuencia del consumo de CS sin regulación y con poca caracterización farmacológica y toxicológica, el número de llamadas a los centros de toxicología en relación con la "marihuana sintética" aumentó en casi un 80% entre 2010 y 2012 ("Informe sobre uso de Drogas en las Américas 2015," n.d.). La Asociación Americana de Centros de Control de Envenenamiento (AAPCC, por sus siglas en inglés) registró el siguiente número de llamadas enlistadas en la **Tabla 1**.

Tabla 1.
Número de llamadas registradas por AAPCC del 2011 al 31 de marzo del 2016.

Año	Número de llamadas
2011	6,968
2012	5,230
2013	2,668
2014	3,682
2015	7,779
2016 (31 de marzo)	862

Nota: Es importante resaltar que estas llamadas tratan de alguna exposición con CS, es decir, ingesta, inhalación, absorción por piel u ojos y que no todas se trataron de intoxicación o sobredosis. (AAPCC, 2016)

Debido al aumento de las llamadas relacionadas con la exposición de CS en el 2009, la Agencia de Control de Drogas, (DEA, por sus siglas en inglés) de EUA agrupó al CS HU-210 dentro del grupo I¹. En noviembre del 2010 la DEA propuso la introducción de JWH-018, JWH-073, JWH-200, y CP-47,497 a la lista. La incorporación de estos CS entró en vigor hasta marzo de 2011 (Logan, Reinhold, Xu, & Diamond, 2012a). En la **Figura 2** se observa la reducción del consumo de los

¹ En EUA el grupo I se refiere a sustancias o productos químicos que no tienen ningún uso médico aceptado pero si un alto potencial para el abuso. Son las drogas con mayor riesgo, de todas las listas de medicamentos, a la dependencia, psicológica o física, potencialmente grave. Algunos ejemplos son la heroína, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la marihuana (cannabis), 3,4-metilendioximetanfetamina (éxtasis), metacualona, y el peyote. En lo que corresponde a México los medicamentos del grupo I, según la Ley General de Salud (LGS), son aquellos que sólo pueden adquirirse con receta o permiso especial, expedido por la Secretaría de Salud, de acuerdo a los términos señalados en su Capítulo V que habla de los estupefacientes (Melrose, Perroy, & Careas, 2015)

CS entre los estudiantes de 12° grado, posiblemente debido a su prohibición.

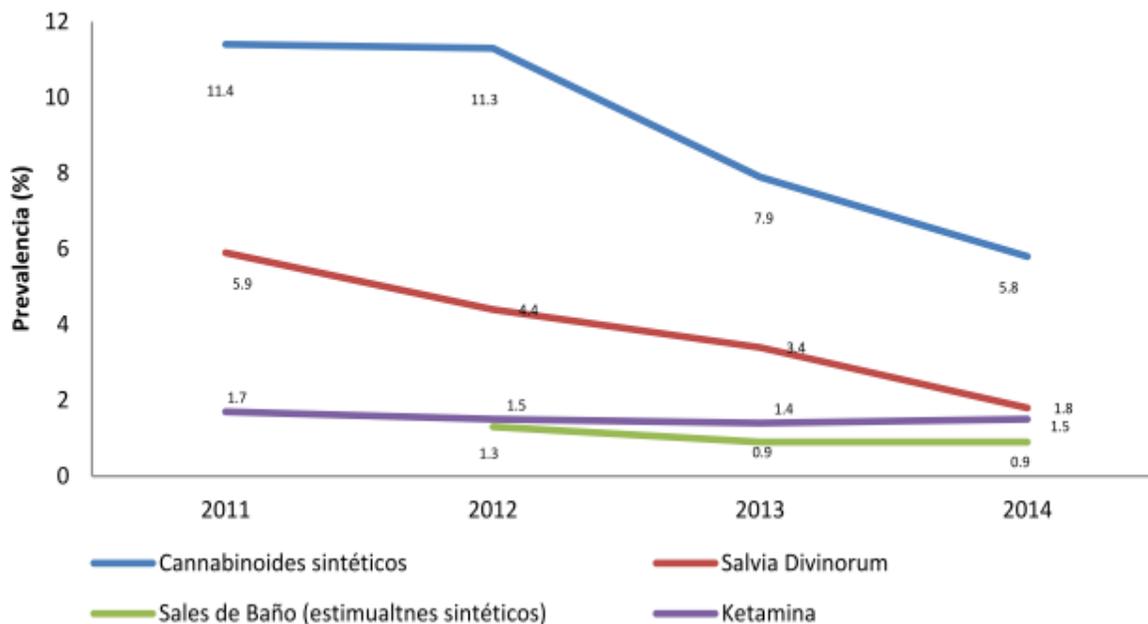


Figura 2. Prevalencia de NPS en estudiantes de 12° grado de Estados Unidos del año 2011-2014 (CICAD et al., 2015).

En 2012 en la Ciudad de México, se realizó una encuesta a estudiantes de secundaria sobre el consumo de drogas y se registró una frecuencia de consumo de plantas/hierbas alucinógenas de 3,8%, siendo superada sólo por las tasas de consumo de sustancias controladas como marihuana, con 15,9% y cocaína con 5%. En la **Figura 3** se observa este comportamiento de consumo. Los registros de tratamiento proporcionados por el Gobierno de México indican que en 2012, al menos 1,213 personas solicitaron tratamiento por problemas derivados del consumo de plantas/hierbas alucinógenas en el país. De acuerdo con la última encuesta general en la población, la frecuencia de consumo de plantas/hierbas alucinógenas fue de 0,7%, superando las tasas de consumo de sustancias controladas como anfetaminas y heroína, y levemente inferior a la tasa de consumo de metanfetamina con 0,8% (CICAD et al., 2015).

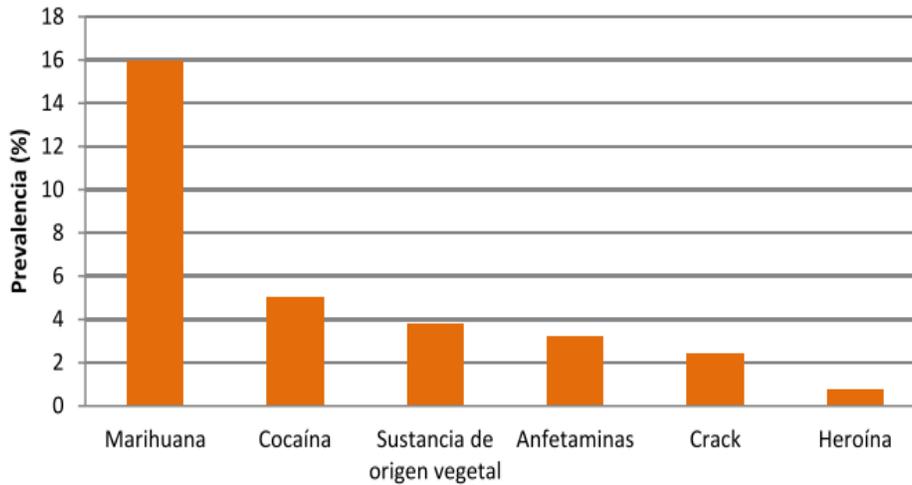


Figura 3. Prevalencia de vida de consumo de drogas en estudiante de secundaria de la Ciudad de México en 2012 (CICAD et al., 2015).

El 7 de enero del 2014, el Diario Oficial de la Federación publicó un decreto mediante el cual se reformaron dos artículos de la Ley General de Salud (LGS), en el que se añadieron cuatro nuevas drogas a la lista de psicotrópicos. El decreto entró en vigor el 8 de enero del 2014 y en él se estableció que las sustancias que se incorporan a la lista son: mefedrona, piperazina TFMPP, midazolam y el cannabinoide sintético o *K2* (Rodríguez, 2014). Este decreto surgió debido a que la Comisión Nacional para la Prevención y Control de las Adicciones informó las características y algunas consecuencias de su consumo, mencionando que el *K2* es un derivado sintético de la marihuana con efectos similares o más potentes, además explicó su forma de uso y su comercialización (Diario Oficial de la Federación, 2014). Así, la LGS sometió a consideración del Honorable Congreso de la Unión, mediante la modificación de las fracciones I y III del artículo 245, la suma del *K2* a la clasificación de sustancias psicotrópicas, permitiendo que las autoridades sanitarias tomen las medidas necesarias de control y vigilancia respecto a su aplicación con fines terapéuticos o procedan contra su uso indebido (Rogério dos Santos Alves; Alex Soares de Souza, 2014).

1.2 Planteamiento del problema

El Programa Global de Vigilancia de las Drogas Sintéticas: Análisis, Informes y Tendencias (SMART por sus siglas en inglés) de la UNODC en el 2015 informó, en el segmento especial de CS, que éstos compuestos forman el grupo NSP con mayor presencia en el mercado (UNODC, 2015). Los CS son compuestos que tienen una estructura característica que les permite unirse a los receptores de cannabinoides, produciendo un efecto similar al Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), principio activo de la marihuana. Estos compuestos se han encontrado en mezclas de hierbas para fumar comercializados bajo el nombre de “*Spice*” y otros. Uno de los retos para la regulación de los CS es la diversidad estructural y la introducción continua de nuevos derivados en el mercado. A pesar de la amplitud de la definición genérica de estos compuestos a nivel mundial, las incompatibilidades en las legislaciones de un país a otro no permiten llegar a un consenso para controlar efectivamente estas NSP.

La falta de regulación y el fácil acceso a los CS se ven reflejados en el aumento del consumo de estos productos. Si bien la tendencia en el consumo varía de un país a otro y de una población a otra en cuanto a edad, sexo y nivel socioeconómico, el consumo de tales compuestos inquieta a la comunidad científica por su alta toxicidad reportada, por los efectos adversos provocados no caracterizados totalmente, y porque no hay métodos de detección específicos para estas sustancias ni sus metabolitos en fluidos corporales. Los retos asociados a la detección, caracterización y regulación de los CS lleva a realizar el presente proyecto, en el cual se dispone a investigar el estado del arte en el estudio de los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides, revisando los estudios en materia de farmacología y toxicología, realizados en animales y/o humanos para evaluar el riesgo que conlleva el consumo de estas NSP. Además, se propone describir las técnicas de detección de estos compuestos y sus metabolitos.

1.3 Objetivos

1.3.1 General

Realizar una revisión exhaustiva de la literatura en distintas bases de datos electrónicas sobre el estado del arte de los estudios de los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides, contemplando su caracterización química, farmacológica y toxicológica, así como la situación actual en cuanto a su distribución, aumento en el abuso, estado legal y los retos que conllevan la regulación de estos compuestos, con el fin de integrar la información y llegar a una sistematización que permita el control de dichas sustancias.

1.3.2 Particulares

Investigar el estado del arte de los siguientes puntos.

- Caracterización química de los CS con el propósito de tener una clasificación que incluya la mayoría de estos compuestos y sus derivados.
- Información sobre estudios farmacológicos contemplando los mecanismos de acción y procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción.
- Información toxicológica con el propósito de evaluar el riesgo de estas sustancias para humanos y/o animales.
- Información sobre las técnicas empleadas para identificar y detectar los CS en muestras biológicas y a base de hierbas.
- Integrar las tendencias de estudio en química, farmacología y toxicología de los CS y relacionarlas con su regulación.

1.3 Hipótesis:

Que la falta de regulación se debe a la variedad estructural de estos compuestos y a las propiedades químicas-biológicas que no están del todo esclarecidas. Por lo tanto desde la perspectiva química, farmacológica y toxicológica, será posible una evaluación del riesgo a la salud que representan estas sustancias, contribuyendo con evidencias para procurar su control.

1.4 Metodología:

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la literatura de varias bases de datos y buscadores (PubMed, EMBASE, Red de Science™, Scopus™, Cochrane, resúmenes Biológicas, y Chemical Abstracts través STN® and SciFinder® platforms) para encontrar artículos relacionados con el tema de investigación empleando palabras clave de búsqueda como “synthetic cannabinoids”, “JWH-018”, “JWH-073”, “Spice”, “K2”, “pharmacokinetics”, etc. Los artículos se descargaron, revisaron y clasificaron mediante Mendeley® que es un Software de gestión de referencias. Cada artículo identificado se clasificó en las siguientes categorías: *sustancias psicoactiva emergentes, cannabinoides sintéticos, cannabinoides tipo Spice, fuentes comerciales, uso de la calle, situación jurídica, unión al receptor de cannabinoides, estudios farmacológicos, estudios toxicológicos, caracterización química, características biológica y técnicas de detección*. Se descartaron algunos que trataba de cannabinoides naturales. Finalmente, se ordenó la información relevante y se presenta a continuación.

II. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

2.1 Receptores de cannabinoides

En 1990 Matsuda y colaboradores (1990) descubrieron que un receptor acoplado a proteína G, situado en la corteza de rata, mediaba efectos farmacológicos del Δ^9 -THC, estableciéndose la identificación del primer receptor de cannabinoides que ahora se le conoce como CB₁. Tres años después, Munro y colaboradores (1993) identificaron un segundo receptor de cannabinoides nombrado como CB₂ expresado en la línea celular de leucemia promielocítica humana, HL60.

Los receptores de cannabinoides forman parte del sistema endocannabinoide junto con los ligandos endógenos y un conjunto de enzimas de síntesis y de degradación de los mismos (Grotenhermen, 2006). Se conocen dos tipos de receptores de cannabinoides identificados como CB₁ y CB₂. Se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos (Casadiego Mesa &

Lastra Bello, 2015). Estos receptores, se han descrito en muchas especies, incluyendo humanos, primates, cerdos, perros, ratas y ratones, pero no en insectos (Carlos & Medrano, 2010).

Los receptores CB₁ y CB₂, pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (Gi/Go) con siete dominios transmembranales y comparten un 44% de homología de secuencia (Sastre, 2010) entre ellos. La activación de estos receptores da lugar a la inhibición de la enzima adenil ciclasa, también conocida como adenilato ciclasa, impidiendo la conversión de adenosin trifosfato (ATP, por sus siglas en inglés) a adenosin monofosfato cíclico (AMPc, por sus siglas en inglés) (Grotenhermen, 2006). Por consiguiente, el resultado de la activación del receptor cannabinoide es la disminución de la concentración de AMPc intracelular.

El AMPc es un segundo mensajero que desempeña funciones importantes dentro de la célula. El AMPc activa a la proteína cinasa A (PKA), también conocida como proteína cinasa dependiente del AMPc, una vez activada la proteína PKA fosforila una serie de proteínas importantes para el metabolismo de la célula o actúa directamente sobre sus canales iónicos, abriéndolos o cerrándolos, dejando entrar a el ion calcio (Ca²⁺) y salir a el ion potasio (K⁺), aumentando la hiperpolarización. La proteína PKA también puede fosforilar proteínas específicas que se unen a regiones promotoras del ADN (Factores de transcripción) causando la modificación en la expresión de determinados genes (“Marijuana and the Cannabinoids,” n.d.). En la **Figura 4** se ilustra el mecanismo de acción que lleva a cabo el receptor, cuando esté es activado por un endocannabinoide, fitocannabinoide o algún agonista sintético del receptor².

² **Endocannabinoides:** ligando endógeno que se une a los receptores de cannabinoides. **Fitocannabinoide:** principios activos de la planta *Cannabis sativa* que se pueden unir a los receptores de cannabinoides. **Agonista sintético:** sustancia exógena sintetizada que se puede unir algún receptor, en este caso, a los receptores de cannabinoides y puede activarlos (Grotenhermen, 2006)

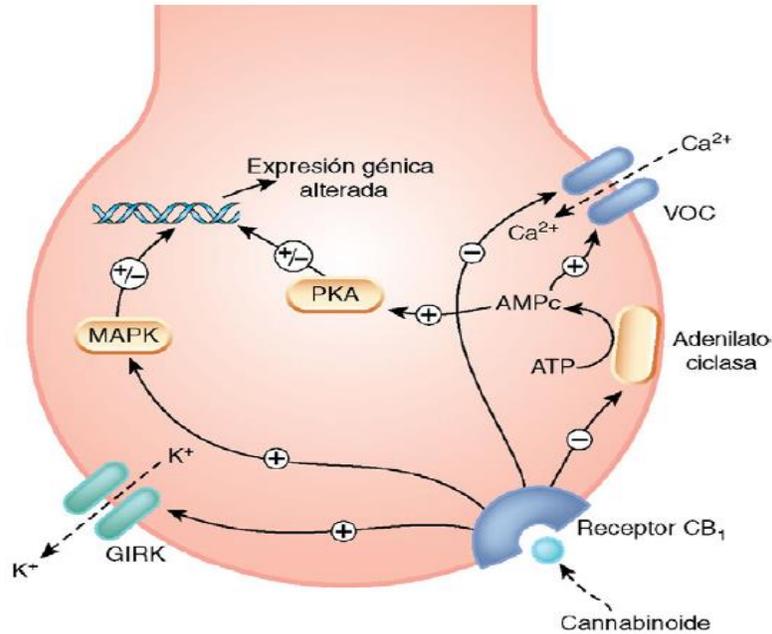


Figura 4. Mecanismo de acción de los cannabinoides. La activación del receptor CB₁ inhibe la liberación de neurotransmisores mediante la inhibición de la entrada de Ca²⁺ y la hiperpolarización debida a la activación de los canales de potasio. De igual modo modifica la expresión génica. GIRK: canal de potasio sensible a proteínas G; MAPK: proteína cinasa activada por mitogenos, PKA: proteína cinasa A; VOC: canal de calcio controlado por voltaje (Rang & Dale, 2014).

2.1.1 Receptor CB₁

Este receptor se encuentra en mayor abundancia en el sistema nervioso central (SNC), en neuronas del cerebro y la médula espinal. Es especialmente abundante en regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales y cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo y corteza cerebral), de la modulación del dolor (médula espinal y sustancia gris periacueductal) y de procesos endócrinos (hipotálamo y medula espinal). Anteriormente se creía que solo se encontraba en el SNC, pero ahora se sabe que también se encuentra presente en glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal (Carlos & Medrano, 2010) (Casadiego Mesa & Lastra Bello, 2015). En la **Figura 5** se aprecia las regiones principales del SNC de expresión del receptor CB₁ y las funciones en las que intervienen.

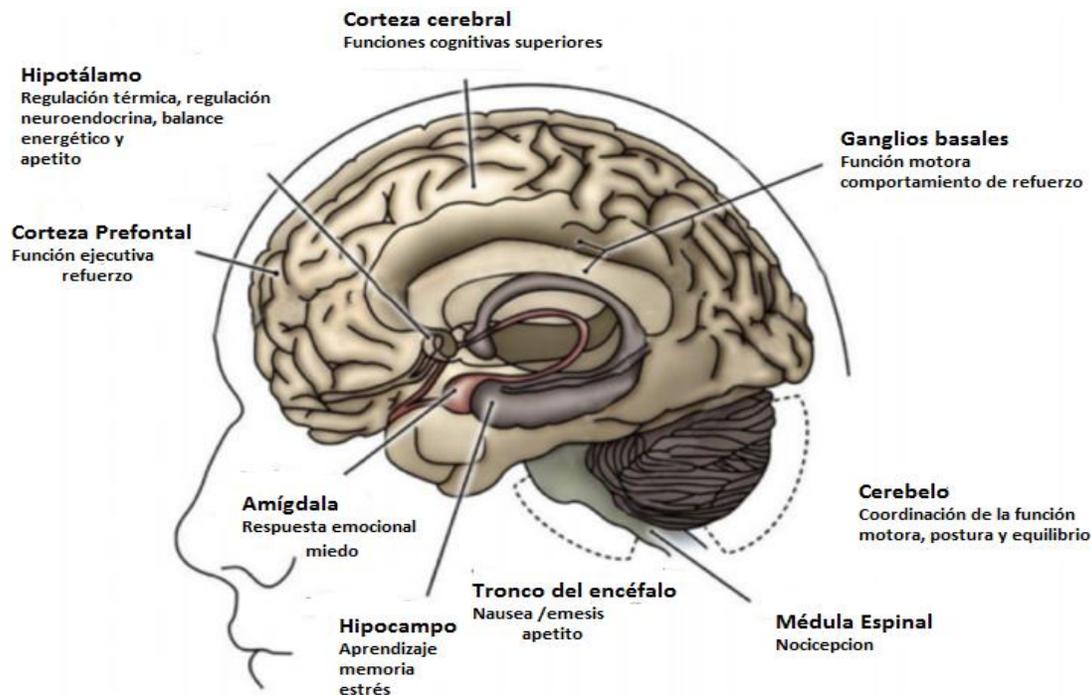


Figura 5. Regiones donde se expresan el receptor CB₁ y funciones en las que intervienen. Imagen tomada y modificada de Franjo Grotenhermen, 2006.

La presencia de este receptor es principalmente presináptica en axones y terminales nerviosas, aunque también puede estar en dendritas y somas de las neuronas (Sastre, 2010). Su activación modula la inhibición de la liberación de sustancias endógenas, principalmente neurotransmisores tales como acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y L-Aspartato (Casadiego Mesa & Lastra Bello, 2015) (Pertwee et al., 2010) por las terminales presinápticas, lo cual tiene lugar como consecuencias la despolarización y la entrada de Ca²⁺ (Rang & Dale, 2014). El receptor CB₁ se ha identificado como el receptor que media los efectos psicoactivos y de comportamiento del Δ^9 -THC en animales y humanos (Cha et al., 2014). Por lo tanto la capacidad de un ligando para unirse y actuar en el receptor CB₁ puede asociarse con su potencial uso recreativo (Gurney, Scott, Kacinko, Presley, & Logan, 2014).

2.1.2 Receptor CB₂

Los receptores de cannabinoides de tipo CB₂ están localizados en células inmunes y hematopoyéticas. La estimulación de estos receptores tiene efectos

immunomoduladores (Mills, Yepes, & Nugent, 2015), principalmente en la liberación de las citocinas y quimiocinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico (Grotenhermen, 2006); induciendo la apoptosis e inhibiendo la proliferación de las células pertenecientes a este sistema (Schlatter, 2014).

Al igual que los receptores CB₁, se pensaba que tenían una localización definida, sin embargo, después de varios estudios *in situ*, *in vitro* e *in vivo*, se llegó a la conclusión de que el receptor CB₂ no tiene una distribución estrictamente periférica, sino también se encuentra en el SNC como en el cerebelo (células granulares y de Purkinje), neuronas sensoriales y en progenitores neurales (Sastre, 2010).

El uso de agonistas del receptor CB₂ no causa efectos psicoactivos (Grotenhermen, 2006). Estos receptores tienen un papel como mediador en procesos como la reducción de la presión sanguínea, la inhibición de la motilidad intestinal, las acciones antiinflamatorias y analgésicas a nivel periférico (Casadiego Mesa & Lastra Bello, 2015). Debido a esto, el receptor CB₂ se ha convertido en blanco de investigación para las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, por ejemplo, como analgésico, antiinflamatorio y antineoplásico.

2.2 Surgimiento de los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides.

Después de la extracción del Δ^9 -THC de la planta *Cannabis sativa* en 1960 y su síntesis completa en 1965 por Mechoulam y Geoni (UNODC, 2011), comenzó la elaboración de una serie de agonistas³ de los receptores de cannabinoides y sus análogos clásicos, siendo HU-210 el más representativo, elaborado en el laboratorio del Dr. Rafael Mechoulam en la Universidad Hebrea ("HU") en Jerusalén (Castaneto et al., 2014).

³ Es aquella sustancia capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula (Rang & Dale, 2014).

Otros agonistas clásicos como el dronabinol (nombre genérico del Δ^9 -THC) comercializado bajo el nombre de Marinol®, fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1985 para ser utilizado como tratamiento contra náuseas y vómitos provocados por la quimioterapia. En 1992 se aprobaron las cápsulas para el tratamiento de la anorexia asociada a pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En 1985, la agencia también aprobó las cápsulas de Cesamet®, las cuales contienen un derivado sintético del dronabinol conocido como nabilona, pero no llegó a comercializarse y la empresa encargada de su fabricación, Eli Lilly and Company, dejó de sintetizarlas. En el 2006, la nabilona consiguió de nuevo la aprobación por la FDA para poder ser recetado para minimizar los efectos post-quimioterapia (Grotenhermen, 2006).

En 1970, Carl Pfizer desarrolló la serie ciclohexilfenoles (CP), incluyendo CP-59, 540, CP-47,497 y sus homólogos n-alquil (EMCDDA, 2009). El CP-55,940 estuvo disponible comercialmente como producto químico de investigación antes de que se consumieran como NSP (UNODC, 2015). En 1997 John W. Huffman, profesor emérito de química de la Universidad de Clemson en Carolina del Sur, con ayuda de su equipo, sintetizó una serie muy extensa de compuestos, conocida como JWH, que poseen efectos cannabiméticos como el Δ^9 -THC. Esta serie de compuestos se utilizaron en ensayos para evaluar la interacción entre receptor y droga en animales (Fomby & Cherlin, 2011).

A pesar de que el abuso de los derivados de JWH es relativamente reciente, el diseño original de muchos compuestos ocurrió hace más de 20 años. La publicación de un reporte sobre un compuesto conocido como pravadolín fue el catalizador que condujo a la creación de los CS recientemente propuestos para ser controlados por la DEA. La administración oral de pravadolín indujo necrosis tubular aguda en perros Beagle, por lo que llevó a los investigadores a diseñar y sintetizar análogos aminoalquilindoles conformacionales para elucidar el mecanismo de acción mediante el cual funcionaba la pravadolín. A partir de este proyecto identificaron que WIN 55,212-2 era un potente analgésico y suspendieron su investigación cuando se hizo evidente que éste y sus análogos fueron relacionados como

cannabimiméticos y por lo tanto podrían ser sustancias de abuso en potencia (Fomby & Cherlin, 2011) (Everett et al., 1993).

Existe otra serie de CS, conocida como AM, que fue sintetizada por Alexandros Makriyannis, profesor del departamento de química medicinal en la Universidad Northeastern. Estos compuestos son derivados de los aminoalquilindoles con algunas modificaciones estructurales, las cuales permiten tener una mejor selectividad y afinidad por alguno de los dos receptores de cannabinoides. En un documento, que al parecer se trata de una solicitud provisional de la patente de estos CS extendida en Febrero del 2001, menciona que la innovación de estos derivados los hace agentes terapéuticos potenciales. En el caso de compuestos AM selectivos para el receptor CB₁, como AM-1295, AM-1235 y AM-694 tienen un alto potencial como agentes analgésicos, antiglaucoma y antiemético (en pacientes sometidos a quimioterapia o con SIDA), para el control de obesidad y en el tratamiento para desórdenes del movimiento como la enfermedad del Parkinson y el síndrome de Tourette. Por otro lado, los compuestos como AM-694 y AM-1230 que presentan selectividad por los receptores CB₂ y, además, con pocos efectos psicoactivos, los hacen posibles agentes terapéuticos para padecimientos autoinmunes tales como asma, artritis reumatoide y esclerosis múltiple (Trademarks, 2001).

Otros productos farmacéuticos fueron retirados del mercado por sus efectos adversos, tal es el caso de Rimonabant®, el primer antagonista selectivo de los receptores CB₁, este fármaco posee también actividad de agonista inverso en algunos sistemas. Fue aprobado en Europa para el tratamiento de la obesidad, pero presentó algunos problemas psiquiátricos, incluida la depresión en pacientes que lo consumían. Así podemos ver que la investigación de CS comenzó hace 40 años para evaluar su uso como agentes farmacéuticos (Kemp et al., 2015), estos compuestos no fueron diseñados para ser consumidos y abusados como en la actualidad, sino para la investigación científica y médica. Desafortunadamente, la fabricación clandestina y el uso ilícito de estos compuestos han aumentado en los últimos años. (Gurney et al., 2014).

2.3 Agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides

Los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides, es un grupo muy numeroso de compuestos estructuralmente diferentes y con efectos similares a los que presenta el Δ^9 -THC (EMCDDA, 2009). Los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides son mejor conocidos como cannabinoides sintéticos y tienen propiedades estructurales que les permite unirse a los receptores de cannabinoides, CB₁ o CB₂, presentes en células humanas y otras estructuras de membrana (UNODC, 2011) (Schlatter, 2014). De manera inespecífica, los CS se pueden unir a membranas celulares y actúan en los receptores de opioides y de benzodiazepinas, en la vía de síntesis de prostaglandinas y metabolismo de proteínas (Mills et al., 2015).

Los CS se pueden clasificar en 1) agonistas de los receptores de cannabinoides y 2) como antagonistas que se unen a uno de los receptores CB sin producir efectos psicoactivos, bloqueándolos para otros compuestos y sustancias que no se unen a estos receptores significativamente y, por lo tanto, no tienen efectos farmacológicos mediados por uno de estos dos receptores (UNODC, 2011).

Sin embargo, debido a que los agonistas del receptor de cannabinoides es un grupo químicamente muy heterogéneo, la nomenclatura y la clasificación química de los CS es compleja y no está todavía completamente sistematizada, como resultado de su constante desarrollo y sus pequeñas modificaciones (Znalezniona et al., 2015). La nomenclatura de estos compuestos contiene abreviaturas que indican el lugar donde se estudiaron por primera vez o por quién fueron sintetizados (EMCDDA, 2015).

Basada en las estructuras de las moléculas, una clasificación de los cannabinoides sintéticos ha sido sugerida por Howlett, Thakur y colaboradores (Schlatter, 2014) (UNODC, 2011) (Znalezniona et al., 2015) (Mustata, Torrens, Pardo, Pérez, & Farré, 2009). Esta clasificación se muestra en un informe por el Consejo Británico Asesor del Mal Uso de Drogas (ACMD por sus siglas en inglés) que se encarga de la

definición genérica de los CS y se muestra a continuación con la ilustración correspondiente a cada grupo (UNODC, 2011) (ACMD, 2012).

1. **Cannabinoides clásicos:** (dibenzopiranos) tienen una estructura tricíclica característica de los cannabinoides. Son análogos del Δ^9 -THC y el compuesto más representativo es el HU-210 y su enantiómero HU-211 (hasta ahora se le considera el CS más potente por su afinidad al receptor). Dentro de este grupo también se encuentran AM-906, AM-411, O-1184 (cannabinoides de segunda generación). Véase **Figura 6**.

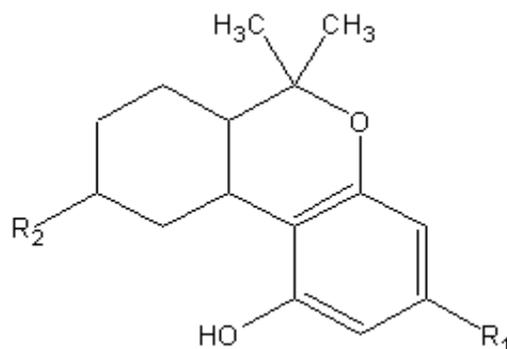


Figura 6. Estructura química general de cannabinoides sintéticos clásicos
HU-210 R1=1,1-dimetilpentilo, R2= hidroximetilo; Nabilona: R1=1,1-dimetilpentilo, R2= ceto;
THC: R1=heptilo, R2=metilo

2. **Cannabinoides no clásicos:** (ciclohexilfenoles) son análogos bicíclicos o tricíclicos de los cannabinoides clásicos. CP-55,940 CP-55,244, el CP-47,497 y sus homólogos. Véase **Figura 7**.

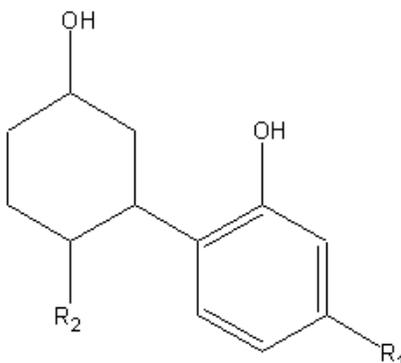


Figura 7. Estructura química general de cannabinoides sintéticos no clásicos.
CP47, 947: R1=1,1-dimetilheptilo; CP47, 947-C8: R1=1,1-dimetiloctilo

3. Cannabinoides híbridos: es una combinación de características estructurales entre cannabinoides clásicos y no clásicos, por ejemplo AM-4030. Véase **Figura 8**.

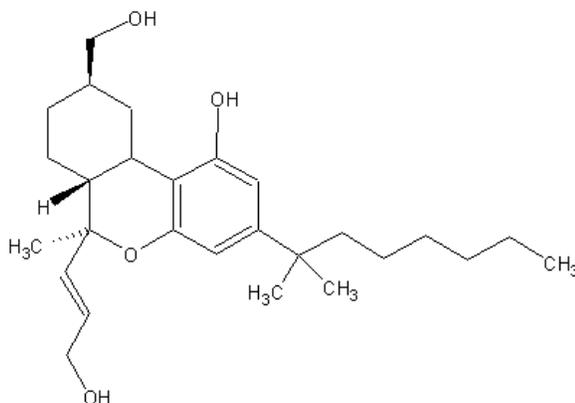


Figura 8. Estructura química de AM-4030, un cannabinoide híbrido.

4. Aminoalquilindoles: tienen una estructura química diferente a los cannabinoides clásicos y no clásicos, pero tienen una actividad cannabinomimética. Este grupo es muy amplio y a vez se pueden subdividir en los siguientes subgrupos (UNODC, 2015):

a) Naftoilindoles: el compuesto más representante de este subgrupo es JWH-018, y análogo de tipo alquil JWH-073. También se encuentran JWH-398, JWH-015, JWH-122, JWH-210, JWH-081, JWH-200, WIN-55,212 y AM-2201. Véase **Figura 9**.

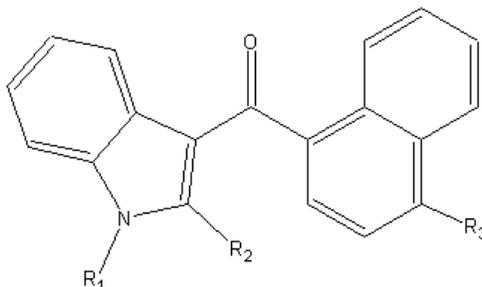


Figura 9. Estructura química general de cannabinoides sintéticos aminoalquilindoles- naftoilindoles.
AM-1220: R1 = (1-metilpiperidin- 2-il) metilo; AM-2201: R1 = 5-fluoropentilo; JWH-007: R1= pentilo;
JWH-015: R1= propilo, R2=metilo; JWH-018: R1= pentilo; JWH-019: R1= hexilo
JWH-020: R1= heptilo; JWH-073: R1= butilo

b) **Fenilacetilindoles:** JWH-250 y JWH-251. Véase **Figura 10**.

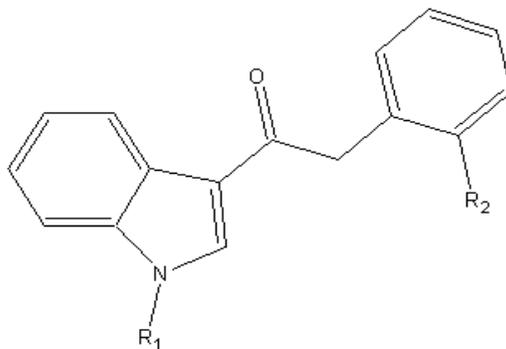


Figura 10. Estructura química general de cannabinoides sintéticos aminoalquilindoles- fenilacetindoles.

JWH-203: R1= pentilo, R2= Cl; JWH-250: R1= pentilo, R2= metoxi; JWH-251: R1= pentilo, R2= metilo;
RCS-8: R1= 2-ciclohexiletilo, R2=metoxi

c) **Benzoilindoles:** Pravadoline, AM-694, AM-2233 y RSC-4. Véase **Figura 11**.

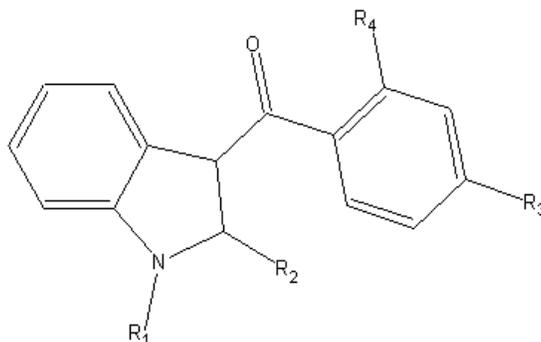


Figura 11. Estructura química general de cannabinoides sintéticos aminoalquilindoles- benzoilindoles.

AM-694 R1= 5-fluoropentilo, R4= I; AM-2233: R1= (1-metilpiperidin-2-il) metilo, R4= I; RSC-4: R1= pentilo,
R3= metoxi; WIN 48,098: R1= 2-morfolin-4-il-etilo, R3=metoxi

d) Naftilmetilindoles: JWH-184. Véase Figura 12.

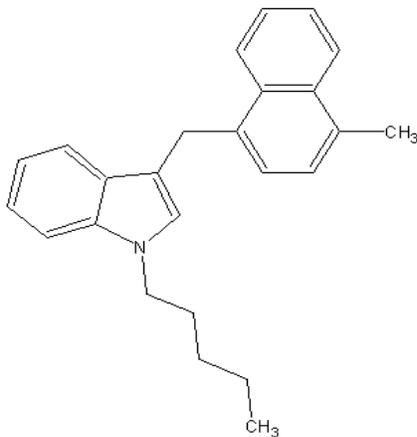


Figura 12. Estructura química de JWH-184. Cannabinoide sintético aminoalquilindol- Naftilmetilindol.

e) Ciclopropoilindoles: UR-144, XLR-11. Véase Figura 13.

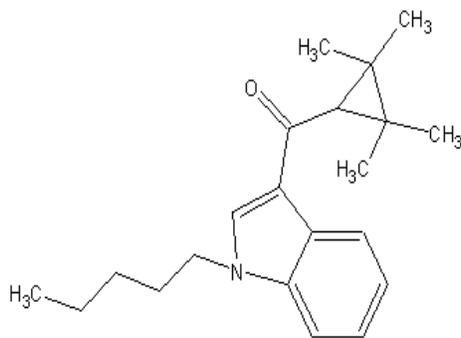


Figura 13. Estructura química UR-144. Cannabinoide sintético aminoalquilindol- Ciclopropoilindol.

f) **Adamantoilindoles:** AB-001, AM-1248. Véase **Figura 14.**

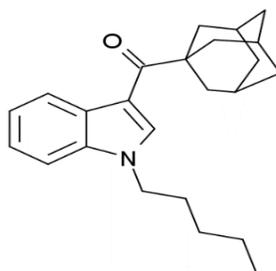


Figura 14. Estructura química general AB-001. Cannabinoide sintético aminoalquilindol- Adamantoilindoles.

g) **Carboxamidas de indoles o indazoles:** APICA y APINACA. Véase **Figura 15.**

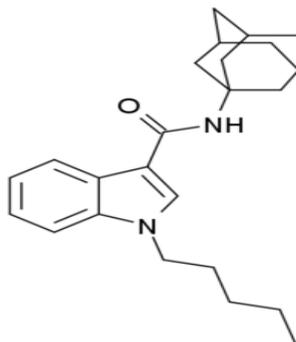


Figura 15. Estructura química general APICA. Cannabinoide sintético aminoalquilindol indazol.

h) **Carboxilato de indoles:** PB-22. Véase **Figura 16.**

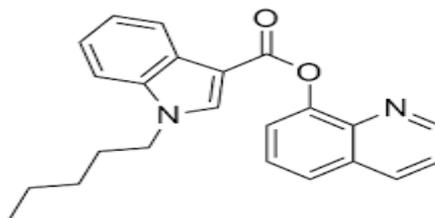


Figura 16. Estructura de PB-22.

5. **Eicosanoides:** son análogos sintéticos principalmente del endocannabinoide anandamida, pero más estables a la hidrólisis enzimática, como la metanandamida (Casadiego Mesa & Lastra Bello, 2015). Véase **Figura 17**.

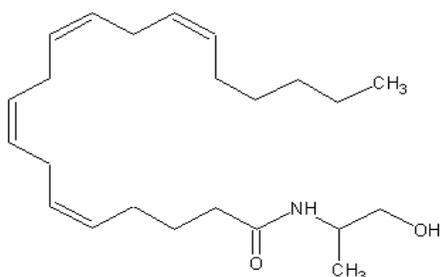


Figura 17. Estructura química de metanandamida.

6. **Otros:** en este grupo se pueden mencionar los diarilpirazoles (antagonistas selectivos como el Rimonabant®), los naftoilpirroless (JWH-307), los naftilmetiindenos o derivados del naftalen-1- I-(4-pentiloxinaftalen-1-il) metanona (CRA-13). Se pueden agregar nuevos compuestos que pueden pertenecer a clases químicas desconocidas que emergen constantemente, haciendo que la lista de CS crezca sin fin. Véase **Figuras 18 y 19** (Debruyne & Le Boisselier, 2015).

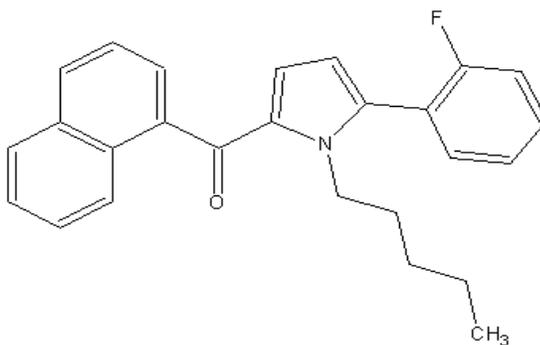


Figura 18. Estructura química del cannabinoide sintético JWH-307.

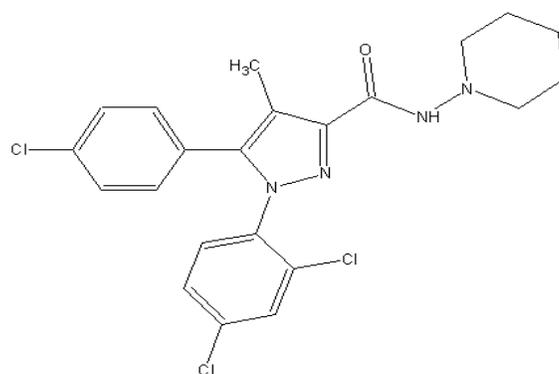


Figura 19. Estructura química de Rimonabant®, antagonista sintético del receptor CB1.

Debruyne y colaboradores (2015) resumieron 120 CS más representativos y populares hasta ahora, en las **Tablas 2 y 3** se mencionan nombre y radicales de estos CS. En estas tablas se puede identificar que muy pocos compuestos son similares al Δ^9 -THC y que la mayoría poseen el grupo indol y algunos sub-grupos de éste.

Tabla 2.
Cannabinoides sintéticos derivados de indol.

Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3
Derivados de Benzoilo					
AM-679		2-yodo	Pentilo	H	...
AM-694		2-yodo	5-fluoropentilo	H	...
RCS-4= SR19= E4=BTM4=OBT 199		4-metoxi	Pentilo	H	...
WIN-48,098 = Pravadoline AM-2233		4-metoxi		Metilo	...
		2-yodo		H	...
RCS-8		2-metoxi		H	

Tabla 2.

Continuación

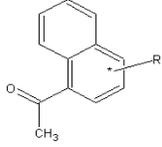
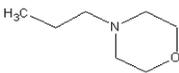
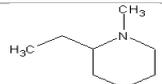
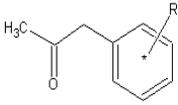
Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3
Derivados de Naftoilo					
JWH-007		...	Pentilo	Metilo	...
JWH-015		...	Propilo	Metilo	...
JWH-018		...	Pentilo	H	...
JWH-019		...	Hexilo	H	...
JWH-022		...	Pentenilo	H	...
JWH-071		...	Etilo	H	...
JWH-073		...	Butilo	H	...
JWH-081		4-metoxi	Pentilo	H	...
JWH-098		4-metoxi	Pentilo	Metilo	...
JWH-116		...	Pentilo	Etilo	...
JWH-122		4-metilo	Pentilo	H	...
JWH-149		4-metilo	Pentilo	Metilo	...
JWH-182		4-propilo	Pentilo	H	...
JWH-193		4-metilo		H	...
JWH-198		4-metoxi		H	...
JWH-200= WIN 55,225		...		H	...
JWH-210		4-etilo	Pentilo	H	...
JWH-387		4-bromo	Pentilo	H	...
JWH-398	4-cloro	Pentilo	H	...	
JWH-412	4-fluoro	Pentilo	H	...	
JWH-424	8-bromo	Pentilo	H	...	
AM-1220	...		H	...	
AM-1221	...		Metilo	NO ₂	
AM-1235	...	5-fluoropentilo	H	NO ₂	
AM-2201	...	5-fluoropentilo	H	...	
AM-2232	...		H	...	
MAM-2201	4-metilo		5-fluoropentilo	H	...
EAM-2201	4-etilo		5-fluoropentilo	H	...
Derivados de fenilacetilo					
JWH-167		...	Pentilo	H	...
JWH-201		4-metoxi	Pentilo	H	...
JWH-203		2-cloro	Pentilo	H	...
JWH-204		2-cloro	Pentilo	Metilo	...
JWH-206		4-cloro	Pentilo	H	...
JWH-207		4-cloro	Pentilo	Metilo	...
JWH-208		4-metilo	Pentilo	H	...
JWH-209		4-metilo	Pentilo	Metilo	...
JWH-249		2-bromo	Pentilo	H	...
JWH-250		2-metoxi	Pentilo	H	...
JWH-251		2-metilo	Pentilo	H	...
JWH-253		3-metoxi	Pentilo	Metilo	...
JWH-302		3-metoxi	Pentilo	H	...
JWH-311		2-fluoro	Pentilo	H	...
JWH-316		3-fluoro	Pentilo	Metilo	...

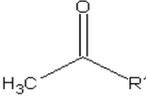
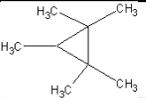
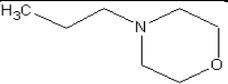
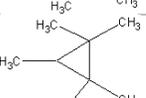
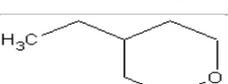
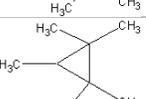
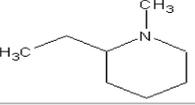
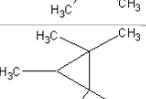
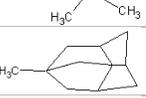
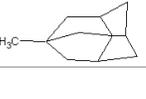
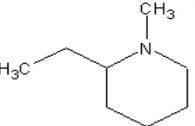
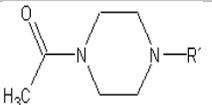
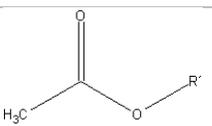
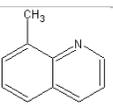
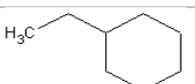
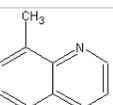
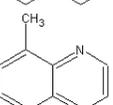
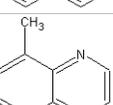
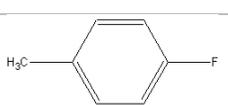
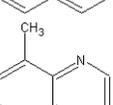
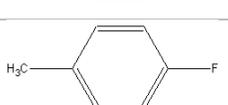
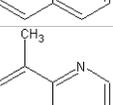
Tabla 2.						
					<i>Continuación</i>	
Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3	
A-790,260				H	...	
A-B34,735				H	...	
AB-005				H	...	
UR-144			Pentilo	H	...	
XLR-11=5F-UR-144			5-fluoropentilo	H	...	
AB-001			Pentilo	H	...	
AM-1248					H	...
Derivados de pirazol						
Mepirapim		Metilo	Pentilo	H	...	
Derivados de carboxilato						
BB-22= QUCHIC				H	...	
PB-22= QUPIC			Pentilo	H	...	
5F-PB-22			5-fluoropentilo	H	...	
FUB-PB-22				H	...	
FDU-PB-22				H	...	
NM-2201 =CBL-2201			5-fluoropentilo	H	...	

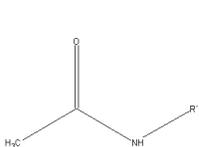
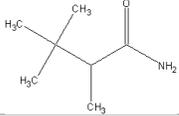
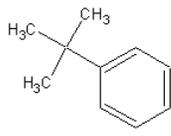
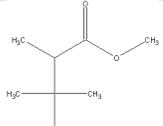
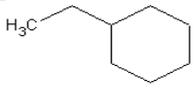
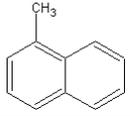
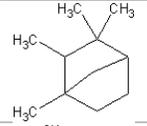
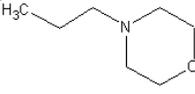
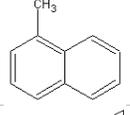
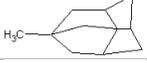
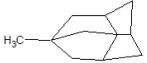
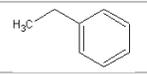
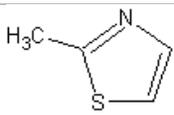
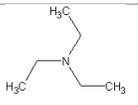
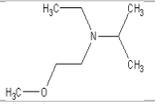
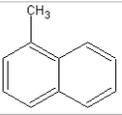
Tabla 2.						Continuación
Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3	
Derivados de carboxamida						
ADBICA			Pentilo	H	...	
CUMYL-BICA			Butilo	H	...	
CUMYL-PICA			Pentilo	H	...	
CUMYL-5FPICA			5-fluoropentilo	H	...	
MDMB-CHMICA= MMB-CHMINACA				H	...	
NNEI=MN24			Pentilo	H	...	
MN-25=UR-12				H	metoxi	
5F-NNEI= 5F-MN24			5-fluoropentilo	H	...	
SDB-001=APICA=2-NE1			Pentilo	H	...	
STS-135			5-fluoropentilo	H	...	
SDB-006		Pentilo	H	...		
Derivados de tiazolil						
PTI-1			Pentilo	H	...	
PTI-1			Pentilo	H	...	
Derivado de naftilmetilo						
JWH-175			Pentilo	H	...	

Tabla tomada, traducida y modificada de "Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids", Debruyne & Le Boisselier, 2015.

Tabla 3.

Otros cannabinoides sintéticos.

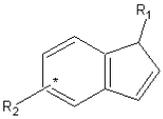
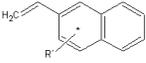
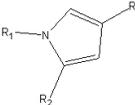
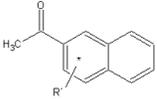
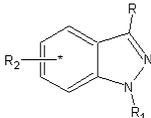
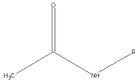
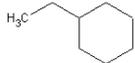
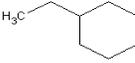
Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3	R4	
							
			Naftilmetilo Indenos				
JWH-176		H	Pentilo	...			
JWH-320		Metilo	Pentilo	...			
			Derivados de pirrol				
							
			Naftolo pirrol				
JWH-030		...	Pentilo	...	Fenilo		
JWH-145		...	Pentilo		Fenilo		
JWH-147		...	Hexilo		2-Fluorofenilo		
JWH-307		...	Pentilo		3-Fluorofenilo		
JWH-368		...	Pentilo		2-metilfenilo		
JWH-370					
			Derivado de indazol				
							
			Derivados de indazol carboxamida				
AB-CHMINACA				...			
AB-FUBINACA				...			
AB-PINACA			Pentilo	...			
5F-AB-PINACA			5-Fluoropentilo	...			
ADB-CHMINACA					...		
MAB-CHMINACA					...		
ADB-FUBINACA					...		
ADB-PINACA				Pentilo	...		
5F-ADB-PINACA				5-Fluoropentilo	...		

Tabla 3.

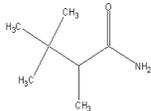
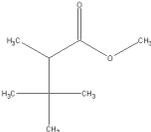
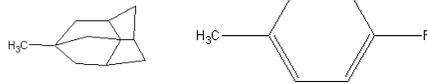
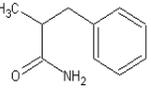
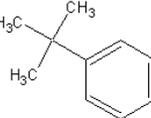
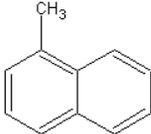
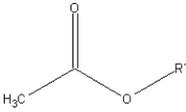
Nombre del CS	R	R'	R1	R2	Continuación	
					R3	R4
5F-ADB			5-fluoropentilo	...		
5F-AMB= 5F-AMP APINACA=AKB-48			5-fluoropentilo Pentilo	...		
5F-APINACA=5F-AKB-48			5-fluoropentilo	...		
FUB-APINACA=FUB- AKB-48				...		
CUMYL-PINACA			Pentilo	...		
CUMYL-5FPINACA= SGT-25			5-fluoropentilo	...		
CUMYL-THPINACA				...		
MN-18			Pentilo	...		
5F-MN-18			5-fluoropentilo	...		
Derivados de indazol carboxilato						
NPB-22			Pentilo	...		
5F-NPB-22			5-fluoropentilo	...		

Tabla 3.

Continuación

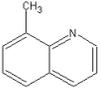
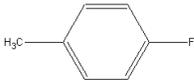
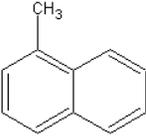
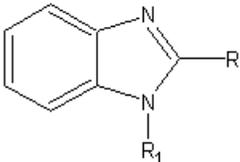
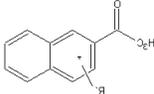
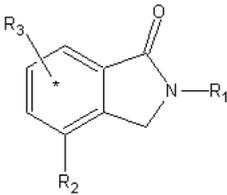
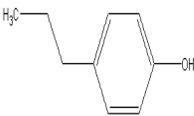
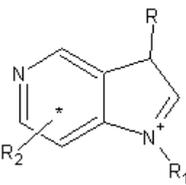
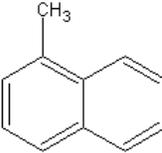
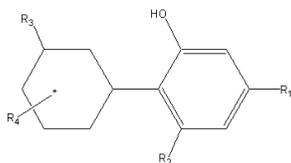
Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3	R4
FUB-NPB-22						
SDB-005			Pentilo			
5F-SDB-005			5-fluoropentilo			
Derivados de bencimidazol						
						
FUBIMINA= BIM-2201			5-fluoropentilo			
Derivados de Dihidro isoindol-1 ona						
						
JTE 7-31				Pentilamina	Metoxi	
Derivado de azaindol						
						
5-F PCN= 5F MN-21			5-fluoropentilo	...		

Tabla 3.

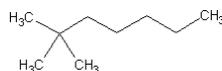
Continuación

Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3	R4
---------------	---	----	----	----	----	----

Derivados de ciclohexilfenol



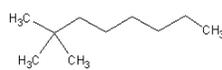
Homólogo
CP-47,497-C6



...

OH

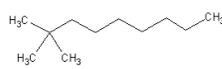
CP-47,497



...

OH

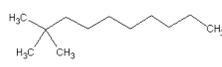
Homólogo
CP-47,497-C8



...

OH

Homólogo
CP-47,497-C9

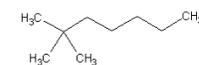


...

OH

Hidroxi

CP-47,940



...

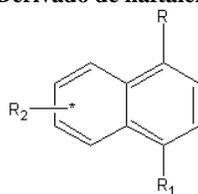
OH

O-1871

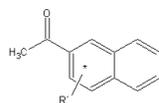
OH

Metilo)

Derivado de naftaleno



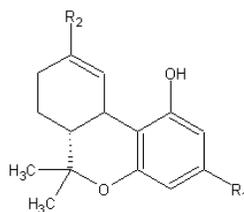
CB-13=CRA-13= SAB-378



Pentiloxi

...

Derivados de dibenzopirano = derivados de tetrahidrobenzocromeno

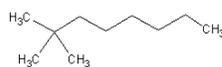


Δ^9 -tetrahydrocannabinol

Pentilo

Hidroximetilo

HU-210



Hidroximetilo

Tabla 3.

Continuación

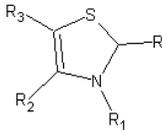
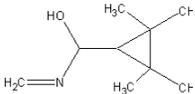
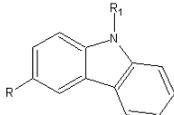
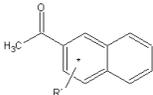
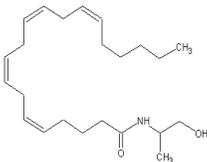
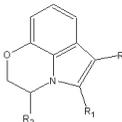
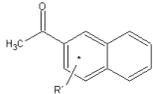
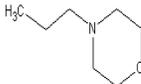
Nombre del CS	R	R'	R1	R2	R3	R4
Derivados de tiazolidina						
						
A-836,336				Metoxietilo		H
Derivado de carbazol						
						
Derivados de carbazol naftoilo						
EG-018				Pentilo		
Derivados de anandamida						
						
Anandamide		H				
Metanandamida=AM-356		metilo				
Derivados de 1,4-benzoxazina pirrolo						
						
WIN 55212-2				Metilo		

Tabla tomada, traducida y modificada de "Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids", Debruyne & Le Boisselier, 2015.

El aumento en la comercialización de estos compuestos está estrechamente relacionado a que los CS son objeto de modificaciones estructurales sucesivas para mantenerlos en una situación jurídica incierta. Un ejemplo que deja claro lo anterior,

es la aparición de los naftoilindoles como JWH-018 y luego el surgimiento más reciente de naftoilindazoles tales como el THJ-018 y de carboxamidas de indazoles como el AKB-48. Otro caso es la halogenación de CS, principalmente en el cadena lateral alifática, con el propósito de no solo sintetizar “nuevas sustancias” sino también de incrementar su potencia, tal es el caso de la aparición del analogo halogenados de JWH-018: AM-2201 (5-fluoro-pentil-JWH-018). Algo similar sucedió con el UR-144 y el surgimiento de su derivado halogenado XLR-11(UNODC, 2015) (Smart, 2013).

Recientes CS, tales como APINACA (AKB-48) y ADB-PINACA, se han encontrado en mezclas de hierbas junto con análogos 5-fluoropentilo. Los investigadores han tratado de demostrar que esta halogenación de la cadena lateral de los CS de las clases naftoilindoles y benzoilindoles puede conducir a un aumento en la unión a los receptores CB₁ y CB₂ (Gurney et al., 2014). En la **Tabla 4** se muestran algunos resultados de las afinidades (en términos de constante de afinidad, K_i) de CS halogenados comparadas con sus compuestos no halogenados.

Tabla 4.
Evaluaciones de algunos CS no halogenados contra sus análogos halogenados (solo una sustitución)

Cannabinoide sintético	Análogo Halogenado	K _i CB ₁ (nM)	K _i CB ₂ (nM)
Serie JWH-018	JWH-018	9 ± 5	2.9 ± 2.6
	AM-2201: 5-Fluoro-pentil-JWH-018	1	2.6
	JWH-412: 4-Fluoro-naftil-JWH-018	7.2 ± 0.5	3.2 ± 0.5
	JWH-398: 4-Cloro-naftil-JWH-018	2.3 ± 0.1	2.8 ± 0.2
	JWH-387: 4-Bromo-naftil-JWH-018	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1
Serie AM-679	AM-679	13.5	49.5
	AM-694: 5-Fluoro-pentil-AM-679	0.08	1.44
	AM-698: 5-Iodo-pentil-AM-679	135.8	314.7
Serie UR-144	UR-144	29	4.5
	XLR-11: 5-Fluoro-pentil-UR-144	24	2.1

Tabla tomada, traducida y modificada de “Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs.”, Gurney y colaboradores, 2014

Esta gran diversidad estructural, la continua introducción de nuevos derivados en el mercado y las diferencias entre las legislaciones de los países, han planteado un problema al tratar de imponer un control legislativo a nivel internacional. El *Global SMART Updat*, expedido por la UNODC en el segmento especial de CS (UNODC,

2015), da un panorama amplio sobre la regulación de estos compuestos. Este documento menciona las acciones en materia jurídica para controlar este grupo de compuestos a nivel mundial. Comenta que en un principio, algunos países de Europa adoptaron enfoques reglamentarios basados en la legislación en materia de medicamentos para combatir la circulación de productos con CS. Sin embargo, esta legislación no se llevó a cabo debido a que los CS están excluidos de la definición de medicamentos. Debido a lo anterior, se han tratado de emplear una regulación mediante otros enfoques tales como: enfoque químico, enfoque genérico y enfoque neuroquímico, que a continuación se explican.

Legislación análoga: hace referencia a someter sustancias a fiscalización bajo el concepto de “similitud química” de sustancias ya sujetas a normativas específicas, es decir, mediante la semejanza de la estructura química entre el compuesto controlado y el no controlado se busca que este último entre en legislación. Además del requisito de similitud química, algunos países toman en cuenta el criterio de similitud farmacológica. La legislación de los EUA ofrece un ejemplo de un sistema análogo para la fiscalización de los CS, así toda persona será responsable del tráfico de CS y será procesado si:

1. Se comprueba que la estructura química de CS es similar a la de la sustancia fiscalizada incluida en la Lista I o II.
2. El efecto del CS en el SNC es similar o mayor que el de la sustancia fiscalizada incluida en la Lista I o II.
3. El gobierno demuestre que la intención del acusado era pretender que la sustancia tenga un efecto similar o mayor (UNODC, 2015).

Legislación genérica: algunos países tales como Irlanda, Japón, la Federación Rusa, Singapur y el Reino Unido, han adoptado una legislación genérica para controlar los CS que hay en el mercado y pudieran salir. Esta legislación se basa en que a partir de una estructura molecular básica de los CS, que no necesariamente tiene que ser psicoactiva, y especificando las sustituciones o modificaciones, dan lugar a la fiscalización de la sustancia. Esta legislación se empleó en grupos

concretos de CS tales como naftoilindoles y los benzoilindoles, e indica los reemplazos y sustituciones que quedan sujetos a fiscalización. Hasta el 2012 esta legislación parecía tener éxito, sin embargo, la aparición de CS tales como AKB-48, STS-135, XLR-11 y UR-144, cuya estructura intervienen determinados grupos químicos a los que no necesariamente se aplicaba la legislación genérica, no pudieron ser controlados mediante ésta. Por lo que la regulación de CS siguió siendo difícil (UNODC, 2015).

En 2013 y 2014 algunos países ampliaron la legislación incorporando nuevos grupos y derivados de CS. En Japón se actualizó la lista de “sustancias designadas” incluida en la ley de asuntos farmacéuticos. En Reino Unido se consideró la descripción genérica de una “tercera generación” de CS que se encuentran actualmente en el mercado. La definición propuesta se basa en modificaciones definidas de un compuesto “modelo”, JWH-018, que debería utilizarse además de la definición genérica actual de los CS (ACMD, 2014).

Enfoque neuroquímico: a diferencia de la fiscalización genérica, que está basada en la estructura química de las drogas, se ha venido aplicando recientemente un enfoque innovador de fiscalización de CS basado en sus efectos en el SNC. Los EUA introdujeron el enfoque neuroquímico para someter a fiscalización “agentes cannabimiméticos”, definiéndolos como “toda sustancia que sea un agonista del receptor CB₁ conforme a los resultados de estudios de acoplamiento y ensayos funcionales”. La definición incluye un grupo de sustancias con posibles variaciones químicas, pero que producen un efecto específico por el acoplamiento con el receptor CB₁. La ley prevé la inclusión de todo preparado “que contenga cualquier cantidad de agentes cannabimiméticos, o sus sales, isómeros y sales de isómeros” (UNODC, 2015).

2.4 Cannabinoides sintéticos en los productos *Spice*

2.4.1 Aspectos generales y composición

Los productos *Spice* son mezclas de hierbas que se fuman y se conoce que han sido vendidos en internet y en varias tiendas especializadas desde el 2006. Sin

embargo, los informes de metadatos (búsquedas web de Google Insights) sugieren que estos productos pueden haber estado disponibles desde el 2004 (EMCDDA, 2009).

Existe una gran cantidad de productos comercializados bajo la marca de *Spice* y otras preparaciones a base de hierbas que tienen una composición parecida al *Spice*. Estos productos no son conocidos con la misma marca en todo el mundo, por ejemplo, se conoce en Europa como *Spice*; en EUA como *K2*; en Alemania como *Dream*, *Monkees go Bananas!* y *Jamaican Spirit*, y en Rusia como *Enigma*, *Kamikadze* y *Nopalm* (UNODC, 2011), solo por mencionar algunos lugares. En la **Tabla 5** se muestran los nombres comunes de estos productos a base de hierbas. Debe considerarse que la velocidad de innovación de estos productos significa que cualquier lista de nombres comerciales corre el riesgo de ser rápidamente obsoleta.

Tabla 5.
Nombres comerciales de los productos Spice

Productos “Spice”	Otras preparaciones tipo “Spice”			
	<i>Ampred</i>	<i>Earth Impact</i>	<i>Killa Gorilla</i>	<i>Sence</i>
<i>Spice Diamond</i>	<i>Aroma</i>	<i>Enigma</i>	<i>Mojo</i>	<i>Sexy Monkey</i>
<i>Spice Egypt</i>	<i>Bhang</i>	<i>Fake weed</i>	<i>Monkees go</i>	<i>Skunk</i>
<i>Spice Gold</i>	<i>Black Mamba</i>	<i>Galaxy Gol</i>	<i>Bananas</i>	<i>Smaked</i>
<i>Spice Silver</i>	<i>Bliss</i>	<i>Gangsta</i>	<i>Moon Rocks</i>	<i>Smoke</i>
<i>Spice Tropical</i>	<i>Blue Lotus</i>	<i>Genie</i>	<i>Mr. Nice Guy</i>	<i>Smoking Santa</i>
<i>Synergy</i>	<i>Bombay Blue</i>	<i>Gorillaz</i>	<i>Napalm</i>	<i>Solar Flare</i>
<i>Spice Diamond</i>	<i>Chernobyl</i>	<i>Highdi’s</i>	<i>Ninja</i>	<i>Tai High</i>
	<i>ChillX</i>	<i>Almdröhner</i>	<i>Outer Space</i>	<i>Tomcat</i>
	<i>Dr.Feel Good</i>	<i>Jamaican Spirit</i>	<i>Scooby Snax</i>	<i>WANTED</i>
	<i>Dream</i>	<i>K2</i>	<i>Scope</i>	<i>Yucatan Fire</i>
		<i>Kamikadze</i>		

Elaboración propia.

Estos productos se comercializan como inciensos que se pueden utilizar en sesiones de aromaterapia, meditación o yoga. Se venden en paquetes pequeños de aluminio, muy coloridos, que contienen entre 0.4 y 3.0 g de hojas secas o resinas y recientemente han comenzado a emerger productos en polvo (L Fattore & Fratta, 2011). Aunque las etiquetas en los paquetes indican claramente “no ser aptos para el consumo humano”, “incienso”, “mezcla de incienso que libera un rico aroma” o “solo para uso de aromaterapia”, estas preparaciones se utilizan comúnmente para obtener efectos psicoactivos parecidos a los obtenidos con el Δ^9 -THC. Los

productos *Spice* están disponibles en Internet y se venden en “head shop”, gasolineras y en tiendas de autoservicio, sin restricciones de edad. Se venden bajo las premisas de ser inocuos (Seely, Lapoint, Moran, & Fattore, 2012). En la **Figura 20** ejemplifican algunas características incluyendo los paquetes coloridos, las leyendas de la cantidad de material vegetal e indicaciones tales como “incienso” y “no para el consumo humano”.



Figura 20. Superior izquierdo: productos “*Spice*” y otras preparaciones a base de hierbas comercializadas como mezclas para fumar que contienen CS (UNODC, 2011).

Superior derecho: producto a base de hierbas parecida a *Spice*, empaquetado de forma muy colorida. Imagen tomada en línea de <http://america.aljazeera.com/watch/shows/techknow/blog/2014/3/12/need-to-know-designerdrugs.html>.

Imágenes inferiores: paquetes con leyendas como “incienso” y “no para el consumo humano” que están descritas en los paquetes de productos *Spice* y otras preparaciones a base de hierbas. Imágenes tomadas en línea de <http://america.aljazeera.com/watch/shows/techknow/blog/2014/3/12/need-to-know-designerdrugs.html>

En los paquetes de estas mezclas exóticas también se reporta que contienen ingredientes a base de hierbas tales como los que se enuncian en la **Tabla 6** (Schlatter, 2014) (EMCDDA, 2009). Generalmente solo incluyen las sustancias vegetales consideradas como inertes y, con menor frecuencia, enlistan las plantas que naturalmente contienen alcaloides potencialmente psicoactivos (Seely et al., 2012). Hay que recalcar que la presencia de estos ingredientes a base de hierbas

da la impresión de que este producto es natural (Fantegrossi, Moran, Radominska-Pandya, & Prather, 2014).

Tabla 6.
Ingredientes a base de hierbas de los productos Spice.

Ingredientes	Especie	Familia	Origen
Bay bean	<i>Canavalia maritima</i>	<i>Fabaceae</i>	Personas del Golfo de México fuman las hojas como sustituto de la marihuana.
Lirio azul y/o blanco de agua	<i>Nymphaea alba/ N. caerulea</i>	<i>Nymphaeaceae</i>	
Casquete enana	<i>Scutellaria nana</i>	<i>Orobanchaceae</i>	Hierba nativa de California
Guerrero indio	<i>Pedicularis densiflora</i>	<i>Orobanchaceae</i>	Hierba usada tradicionalmente por las tribus indias de Norteamérica. Los brotes y las flores se fuman para obtener sus propiedades relajantes.
Cola / oreja de león	<i>Leonotis leonurus</i>	<i>Lamiaceae</i>	Conocida como cola de león, es orinaría de Sudáfrica y al fumar sus hojas se obtienen efectos de euforia.
Maconha brava	<i>Zornia latifolia o Zornia diphylla</i>	<i>Fabaceae</i>	Originaria de América del Sur. Las hojas secas son utilizadas por tribus indias.
Lotus rosada	<i>Nelumbo nucifera</i>	<i>Nelumbonaceae</i>	Flor de India
Siberian Motherwort	<i>Leonurus sibiricus</i>	<i>Lamiaceae</i>	Hierba comúnmente en Brasil, México y China donde es muy apreciable por sus efectos psicodélicos.
Malezas de miel			
Loto azul/ sagrado	<i>Nelumbo nucifera</i>	<i>Nelumbonaceae</i>	Originaria de Egipto
Malvavisco	<i>Althaea officinalis</i>	<i>Malvaceae</i>	El malvavisco, bismalva o hierba cañamera es una planta cultivada desde la antigüedad por sus propiedades medicinales tales como expectorantes, diuréticas y emolientes. Hoy se consume sobre todo para aliviar la uretritis y los cálculos renales.
Althaea rosa mosqueta	<i>Rosa canina</i>	<i>Roseceae</i>	Los escaramujos contienen taninos que dan un efecto astringente, antidiarreico. Los flavonoides determinan su acción como diurético y vitamínico protector capilar y venotónico. Las flores le confieren una acción suavemente laxante y como tónico general. Las hojas son cicatrizantes en uso externo.

Elaboración Propia.

Estos productos también suelen contener ácido linoléico y ácido palmítico, amidas de ácidos grasos como la oleamida, algunas sustancias derivadas de plantas como eugenol, timol y vainillina, además de conservadores derivados de la familia de los parabenos y del benzoato de bencilo y aditivos tales como miel y vitamina E (α -tocofenol) (Schlatter, 2014) (Seely et al., 2012). Los productos no necesariamente

contienen tabaco o cannabis, pero cuando se fuman producen efectos parecidos a la marihuana, posiblemente porque algunas de las plantas que integran estas mezclas han sido tradicionalmente reconocidas como sustitutos de la cannabis, como es el caso de *Pedicularis densiflora* (“indio guerrero”) y *Leonotis leonorus* (“la cola de león”), que se sabe pueden producir efectos psicoactivos (Mustata et al., 2009), sin embargo, a finales del 2008, algunos laboratorios identificaron en los productos *Spice* y preparaciones a base de hierbas relacionadas, algunos aditivos sintéticos como el CP-47,497-C8 (homólogo del cannabinoide no clásico CP-47,497), y el aminoalquilindol cannabimimético JWH-018 (L Fattore & Fratta, 2011).

Algunos análisis químicos y bioquímicos han confirmado que estas propiedades psicoactivas no son causados por los ingredientes vegetales que se mencionan en las etiquetas de los productos, en realidad son provocados por la incorporación de CS (Schlatter, 2014) (Vardakou, Pistos, & Spiliopoulou, 2010a). Pruebas analíticas han confirmado que la composición de los productos *Spice* varían en la cantidad de los ingredientes presentes y en las dosis y/o tipos de CS agregados entre los productos, lotes e incluso dentro del mismo paquete (EMCDDA, 2015) (Seely et al., 2012). También se han detectado que contienen otras sustancias psicoactivas, tales como estimulantes, alucinógenos y sedantes (EMCDDA, 2016).

Se ha sugerido que algunos productos *Spice* han sido manufacturados en China (UNODC, 2011) (Mills et al., 2015) (Schlatter, 2014) (Mustata et al., 2009), pero actualmente aún no es claro dónde y cómo se lleva a cabo el proceso de elaboración y adición de CS (Seely et al., 2012). Sin embargo, debido a la baja solubilidad de estos compuestos se puede suponer que los productores los disuelven en un solvente orgánico, después rociar la solución en el material vegetal triturado y dejar que se evapore antes de empaquetar (Vardakou et al., 2010a). Finalmente, estos paquetes son vendidos como “incienso herbal” que los usuarios fuman. Además, se pueden encontrar en el mercado otros productos con adición de CS en forma líquida para ser evaporizados e inhalados en cigarrillos electrónicos y otros aparatos (National Institute on Drug Abuse- NIDA, 2015).

Para el 2007, estos productos a base de hierbas comenzaron a captar la atención en todo el centro de Europa y, un año después, obtuvieron un alto grado de popularidad debido al surgimiento de algunos reportes en los cuales se decía que tenían efectos similares a la marihuana, pero con las ventajas de no ser detectables en los análisis rutinarios para detectar presencia de drogas en orina (Lank, Pines, & Mycyk, 2013). En consecuencia, también atrajeron la atención EMCDDA y EWS sobre las nuevas drogas. Fue por ello que, formalmente, desde 2008 se han monitoreado estos productos. El JWH-018 fue el primer CS reportado por EWS (Vardakou, Pistos, & Spiliopoulou, 2010b). La EMCDDA resume la aparición cronológica de estos productos (“Understanding the ‘Spice’ phenomenon,” 2015), la cual se presenta a continuación en la **Figura 21**.

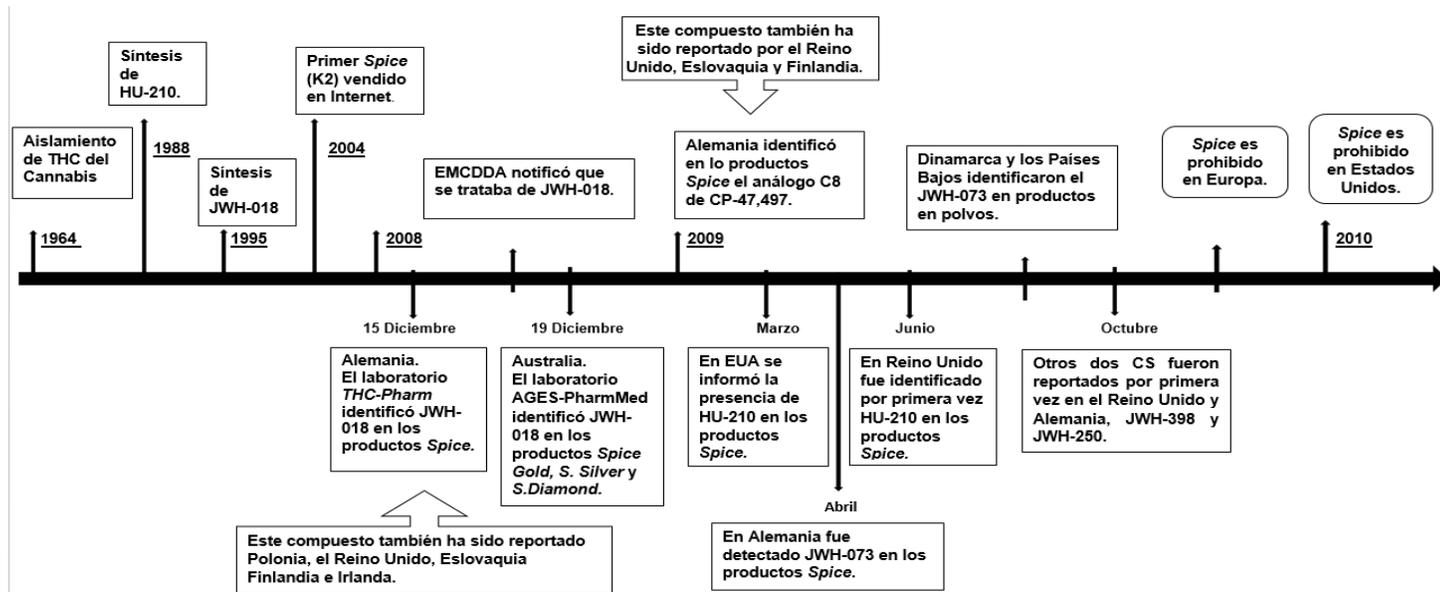


Figura 21. Aparición cronológica de estos productos. Elaboración Propia.

2.4.2 Forma de consumo

La principal vía de administración que los usuarios utilizan para consumir estas mezclas a base de hierbas con CS es fumándolas, ya que muchos de estos compuestos son altamente lipofílicos y se evaporan sin descomponerse al llevarse el proceso de combustión. Con el reciente desarrollo de los cigarrillos electrónicos

como tratamiento para la abstinencia de la nicotina, algunos usuarios reemplazan ésta por líquidos que contienen CS, marcando una nueva y reciente tendencia, más discreta, para el consumo de estos compuestos (Debruyne & Le Boisselier, 2015). En los foros que existen en Internet acerca de estas sustancias, los usuarios recomiendan usar “pipas de agua” para fumar mejor el producto vegetal o inhalar los gases residuales de la quema de éste, además se sugiere que se fumen acompañados de cannabis (Vardakou et al., 2010a).

En estos foros también informan sobre el consumo de CS de forma oral a través de infusiones, sin embargo, la frecuencia de esta administración es menor debido a la baja solubilidad de estas sustancias, además el inicio de la acción puede ser retrasado por efecto del primer paso⁴. En una serie de casos reportados, se informó que un usuario consumió una mezcla herbal junto con alcohol, y de otros que comieron “brownies” que contenían CS. La insuflación nasal es otra ruta de administración que se ha reportado y discutido en estos foros (Debruyne & Le Boisselier, 2015). Hasta ahora la administración intravenosa y rectal de CS no ha sido informada en los seres humanos (UNODC, 2011).

2.4.3 Perfil del usuario

Un usuario puede adquirir un paquete con 3 g de un producto *Spice* por el precio de 20-30 € (~\$ 25-40) (Seely et al., 2012). En comparación con la marihuana, estos productos a base de hierbas son relativamente de bajo precio y al ser ampliamente disponibles los hace una alternativa muy tentadora para los jóvenes que quieren probar la marihuana u otras drogas, pero temen a las consecuencias legales o sociales.

Castaneto y colaboradores (2014) presentaron algunos estudios epidemiológicos que dan una idea del perfil de los usuarios de estos productos. Estos estudios se basaron en encuestas mundiales realizadas vía internet. En la primera encuesta,

⁴ El efecto de primer paso hepático es la pérdida de una fracción de la cantidad del fármaco administrado, antes que el fármaco alcance la circulación general y pueda distribuirse (Rang & Dale, 2014).

con 168 participantes de 13 países y 42 estados de EUA, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Todos eran mayor de 18 años.
- El 83% eran hombres y el 17 % eran mujeres.
- El 67% del total eran solteros.
- El 96 % tenían la secundaria terminada.
- La edad media de los participantes fue de 26 años.
- El 92% de los participantes informaron la ingesta frecuente de alcohol y 84% el consumo de cannabis junto con CS.

En la segunda encuesta participaron 14,966 individuos y se obtuvieron los siguientes resultados:

- El 66% eran hombres, con una mediana de edad de 26 años, de los cuales el 17% informaron el consumo de CS.
- El 98% consumían cannabis y otras drogas.
- El 7,2% informó que prefería consumir CS que marihuana, por razones tales como la accesibilidad, el costo, los efectos más duraderos, y por no ser detectable.

Entre diciembre de 2011 y enero de 2012, 316 usuarios australianos con la mayoría de edad completaron una encuesta en línea. Se obtuvo que la mayoría (77%) fueron varones y el 86% del total, tenía la secundaria terminada, mientras que el 30 % del total eran graduados universitarios. Aproximadamente el 10% buscó la ayuda para dejar las drogas y el alcohol (3%). El 94% informaron el consumo de CS en el último año, el 45% había utilizado estos compuestos un mes antes, el 33% un consumo semanal y el 7% comunicaron que fumaban a diario productos con CS. (Barratt, Cakic, & Lenton, 2013).

El estudio “Monitoreando el Futuro”, del año 2014, da una idea de que los principales consumidores de productos con CS son adolescentes (CICAD et al., 2015). Otros usuarios comunes son el personal militar de los EUA. Entre 2011 y 2012, el Sistema

Médico Forense de las Fuerzas Armadas recibió 1,635 muestras de orina de los miembros del servicio, sospechosos de consumir CS, de estas muestras, el 70.2% (n=1,148) fueron positivas para CS. Por otro lado algunos conductores en 2012 dieron positivo a JWH-018 y JWH-073, según un informe de Agencia Mundial Antidopaje (Castaneto et al., 2014).

2.4.4 Farmacocinética

La información farmacocinéticas de muchos CS encontrados en los productos *Spice* es, hasta ahora, poco conocida. Sin embargo, debido a que la serie JWH son los compuestos identificados con mayor frecuencia en preparaciones a base de hierbas, se han realizado una cantidad mayor de estudios para evaluar parámetros farmacocinéticos, obteniendo una mejor caracterización que otros CS.

2.4.5 Absorción

La absorción de los CS, así como la biodisponibilidad, está fuertemente asociada a la vía de administración. Mientras la inhalación de estos compuestos, cuando se fuman las mezclas de hierbas que los contienen, lleva consigo una absorción instantánea a través de los pulmones y su correspondiente distribución en otros órganos, hasta llegar al cerebro, después de pocos minutos de su consumo; la ingesta a través de una infusión o de algún alimento, preparado con estos compuestos, retarda la biodisponibilidad debido al efecto del primer paso (UNODC, 2011).

Los ensayos para evaluar parámetros farmacocinéticos han sido poco estudiados, tanto en animales como en seres humanos. Castaneto y colaboradores (2015a) resumen los estudios farmacocinéticos realizados en animales del 2011 al 2014 y los estudios farmacocinéticos realizados en humanos del 2010 al 2014. La mayoría de los compuestos evaluados se trata de la serie JWH o en general de aminoalquilindoles. Ver **Tabla 7**.

Tabla 7.
CS evaluados en estudios farmacocinéticos en animales y humanos.

CS utilizados en estudios farmacológicos en animales.	CS utilizados en estudios farmacológicos en humanos.
CP55-940, JWH-015, JWH-018, AM2201, JWH-073, JWH-0122, JWH-200, JWH-210, JWH-250, JWH-398 y AM2201-2	AB-011, AM694, AM2201, CP55-940, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-250, JWH-251, JWH-307, MAM2201, PB-22/5F-PB-22, RCS-4, el isómero orto de RCS-4, RCS-8, STS-135, UR-144, WIN55-212-2 y XLR-11.

Elaboración propia

Un estudio *in vivo*, realizado por Poklis y colaboradores (2012), tuvo como objetivo medir concentraciones de JWH-018 en ratones expuestos al humo generado por la quema de 200 mg de un producto a base de hierbas, comercializado como “*Buzz*”, el cual contenía 10.8 mg (5.4% p/p) del CS. Pasados 20 min de la exposición fueron sacrificados seis ratones. Al medir las concentraciones del JWH-018, se obtuvieron 82 ± 42 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en sangre, 1990 ± 72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en hígado y 510 ± 166 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en cerebro.

En el mismo año, los mismos investigadores, realizaron otro estudio en dos grupos de cinco ratones sometidos a la exposición de humo, durante 10 min, de un producto comercializado como “*Magic Gold*”, que contenía 3,6% de JWH-018, 5.7% de JWH-073 y 0.1% JWH-398. El primer grupo se sacrificó a los 20 min después de la exposición, encontrándose concentraciones de 88 ± 42 $\mu\text{g}/\text{L}$ de JWH-018 y 134 ± 62 $\mu\text{g}/\text{L}$ de JWH-073 en sangre y 317 ± 81 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 548 ± 163 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de JWH-018 y JWH-073, respectivamente, en el cerebro. El segundo grupo de ratones fue sacrificado a las 20 horas después de la exposición y se midió la concentración de CS en sangre, detectándose concentraciones de JWH-018 solo en dos ratones (3.4 y 9.4 ng/L) y JWH-073 solo en un ratón (4.3 ng/L). La concentración de CS en el cerebro de los cinco ratones fue de 19 ± 9 ng/g para JWH-018, mientras que JWH-073 no fue detectable en ninguna muestra a las 20 h. (Poklis, Amira, Wise, Wiebelhaus, Haggerty, & Poklis, 2012)

Hubo ocho estudios farmacocinéticos reportados en humanos. En la mayoría de los estudios los aminoalquilindoles, JWH-018 y JWH-073, fueron evaluados de manera conjunta o separada. En todos los estudios la principal vía de administración fue

fumar las mezclas de hierbas que contenían estos dos compuestos. En un estudio donde participaron una mujer y un hombre, se les pidió que fumaran una dosis de 50 mg/Kg de JWH-018, posteriormente se monitoreó las concentraciones de éste en suero. Se detectó, después de 5 min de haber fumado el producto, una concentración de 8.1 y 10.2 mg/L, respectivamente. Estas concentraciones decrecieron rápidamente a 4.6 y 6.1 mg/L después de 15 min del consumo y a las 48 h, en el voluntario, se encontró una concentración por arriba del límite de detección, 0.07 mg/L (Castaneto et al., 2015b).

En otro estudio se obtuvieron datos de solo uno de seis sujetos participantes, los cuales habían fumado durante 30 min una mezcla de hierbas que contenían 17 mg/g de JWH-018 y 22 mg/g de JHW-073. Después de 19 min de haber fumado la mezcla, las concentraciones de los CS en sangre fueron de 4.8 y 4.2 mg/L respectivamente y hubo un decremento rápido en la concentración a 1.5 mg/L y 1.0 mg/L, a los 53 min, y a los 107 min la concentración de ambos CS fue de 0.2 mg/L. La detección límite se encontraba en 0.1mg/L. (Kacinko et al., 2011).

Coulter y Garnier y Moore (2011) por primera vez recolectaron muestras de saliva con ayuda de un dispositivo, *Quantisal®*, de dos individuos voluntarios que fumaron inciensos herbales. El voluntario A fumó "*Blueberry Posh*" y el voluntario B fumó "*Black Mamba*", ambos productos contenía JWH-018. A los dos individuos se les tomó una muestra de saliva antes del consumo de éstos. En el voluntario A se realizó un muestreo a los 20, 40, 60 min, 5 y 12 h después de haber fumado el producto y para el individuo B se tomaron muestras a los 20, 40, 60, 120 min y 12 h. En el voluntario A, después del consumo del incienso, el CS fue identificado desde la primera muestra recolectada, a una concentración de 35 µg/L, disminuyendo rápidamente a 10 µg/L a los 40 min y siendo aún detectable a las 12 h a una concentración de 0.5 µg/L. En el sujeto B el CS fue detectado en menor concentración, a los 20 min se detectaron 3 µg/L y a las 5 h la concentraciones de JHW-018 era muy bajas.

2.4.6 Distribución

El consumo crónico de los CS puede producir su acumulación en los tejidos grasos debido a la alta lipofilidad de estos compuestos. Se realizaron dos estudios donde se evaluó la distribución de estas especies químicas en el tejido adiposo de roedores. En el primer estudio, después de una administración única de 0.3, 1.0, 3.0 mg/Kg de WIN55, 212-2, vía intraperitoneal, fueron sacrificados tres ratones y se determinó que el 30% de la dosis inyectada se encontraba en el tejido adiposo, seguido de 3% en la sangre y 0.3% en el cerebro. En el segundo estudio, se administraron vía oral 20 mg de JWH-122 y JWH-210, a dos ratas. Las concentraciones de los CS encontradas en los adipocitos fueron de 116 ng/g y 9 ng/g, respectivamente (Castaneto et al., 2015a).

2.4.7 Biotransformación y excreción

Algunas publicaciones reportan caracterización *in vitro* de las vías metabólicas de los CS y se han identificado productos de degradación en muestras de orina y sangre, tanto en animales como en humanos. Estos estudios han demostrado que estos compuestos son ampliamente biotransformados, formando compuestos principalmente hidroxilados, desalquilados, carboxilados y glucuronidados (Debruyne & Le Boisselier, 2015). De Jager, Warner, Henman, Ferguson y Hall (2012) identificaron picos de concentración de 10 µg/L de JWH-018-N-hidroxipentilo, metabolito principal de JWH-018, seguido de 2 µg/L de ácido JWH-018-N-pentanoico y 1 µg/L de ácido JWH-073-N-butanoico, después de fumar 0.15 g de una mezcla herbal que contenía JWH-018 y JWH-073.

Aunque se sabe que los CS son biotransformados rápidamente, las vías metabólicas y las enzimas específicas que conducen a la desintoxicación y la excreción, no se han descrito completamente. En general, se considera que los CS, al igual que otros xenobióticos, son biotransformados mediante reacciones de oxidación por el citocromo P450, que estos metabolitos producidos posteriormente se conjugan por UDP-glucuronosiltransferasas y finalmente se eliminan en forma de compuestos conjugados de ácido glucurónico mediante la excreción renal

(Chimalakonda, Seely, Bratton, Brents, Moran, Endres, James, Hollenberg, Prather, Radominska-pandya, et al., 2012).

Específicamente el JWH-018, al igual que Δ^9 -THC, sufre biotransformación de la Fase I⁵ por el citocromo P450 (Lisa K Brents et al., 2011). En un estudio realizado por Chimalakonda y colaboradores (2012) presentan resultados iniciales de que JWH-018 y su análogo halogenado (AM2201) están sujetos a la oxidación mediada por el citocromo P450, generando metabolitos hidroxilados. En el ensayo se utilizaron isoformas recombinantes humanas del citocromo P450 (CYP1A2, -2C9, -2C19, -2D6, -2E1, y -3A4), las cuales se incubaron por un periodo de 90 min a 37°C con los CS disueltos en etanol, a una concentración de 10 μ M. Una vez que terminó la reacción de oxidación se determinó que las enzimas CYP1A2 y CYP2C9 mostraron mayor actividad oxidativa por JWH-018 y AM2201, que las demás isoformas.

En muestras de suero y orina, analizadas mediante espectrometría de masas, mostraron una gran cantidad de varios metabolitos hidroxilados. Específicamente, la Fase I de la biotransformación de JHW-018 y JHW-073 produce algunos metabolitos monohidroxilados. JHW-018 ha mostrado tener por lo menos nueve metabolitos monohidroxilados y uno carboxilado. Los estudios *in vivo* iniciales para determinar el metabolismo de JWH-018 fueron realizados por Kraemer y colaboradores (2005). Ellos procedieron a realizar un extracto etanólico a partir de un incienso que contenía grandes cantidades del CS. Después de eliminar el etanol, se les administró el residuo a ratas Wistar (línea de ratas albinas pardas) por intubación gástrica y se recolectó la orina durante 24 h. Mediante las técnicas de extracción líquido-líquido (LLE, por sus siglas en inglés) o extracción en fase sólida (SPE, por sus siglas en inglés) seguida de acetilación, los metabolitos se separaron y se identificaron mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). Se detectaron pequeñas cantidades del CS sin biotransformar, un

⁵ Fase del metabolismo de fármacos donde se efectúan reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis en grupos funcionales susceptibles. Estas biotransformaciones incrementan la hidrofiliya de los diversos compuestos y en consecuencia facilita su excreción (Rang & Dale, 2014).

metabolito hidroxilado N-desalquilado (en mayoría) y uno N-desalquilado (en minoría).

Sobolevsky, Prasolov, & Rodchenkov (2010) tomaron muestras de orina de tres individuos que había consumido un incienso llamado “*Tropical Synergy*”, el cual contenía JWH-018. Los metabolitos urinarios de JWH-018 detectados fueron productos monohidroxilados, dihidroxilación, con la formación de dihidrodiol en el anillo de naftaleno y en combinación con monohidroxilación en el grupo indol, un grupo carboxilado en la cadena lateral de alquilo y N-desalquilación.

En ese mismo año, Wintermeyer y colaboradores (2010) realizaron otro estudio, con el propósito de determinar el metabolismo humano de JWH-018, en un modelo *in vitro*. En este ensayo se llevó a cabo la incubación del CS con microsomas de hígado humano (HLM por sus siglas en inglés), aproximadamente de 3 a 4 h a 37°C. Transcurrido el tiempo se precipitaron las proteínas (sistema de citocromo P450) mediante centrifugación. El sobrenadante se purificó y se extrajeron los metabolitos por SPE. Éstos se analizaron y se caracterizaron por cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM). El análisis exhibió una multiplicidad de metabolitos resultantes incluyendo monohidroxilación (nueve metabolitos), dihidroxilación (en menor cantidad) y trihidroxilación. Además se detectó la formación de dihidrodiol en combinación con monohidroxilación, dihidroxilación y N-desalquilado; la N-desalquilación simple y en combinación con monohidroxilación y la carboxilación de la cadena de alquilo.

A pesar de que los estudios *in vivo e in vitro* reportados han brindado resultados confiables para identificar los metabolitos de los CS, es necesario tener una caracterización farmacocinética en humanos. Aunque ya se han realizado algunos estudios en ellos, los efectos adversos de estos compuestos son graves y no se han terminado de describir y pueden afectar seriamente la integridad de los voluntarios si los consumen. Además por razones éticas es difícil llevar a cabo estudios en seres humanos, para ello se puede utilizar modelos con ratas, ratones y primates como alternativas, sin embargo, el empleo de estos animales tienen una serie de limitaciones, incluyendo costo, tiempo invertido en la crianza de los animales e

incluso diferencias en la vía de excreción, por lo que puede hacer difícil la interpolación de datos en humanos.

Para reducir estas problemáticas se han utilizado ratones quiméricos (ratones que experimentalmente se han obtenido con tejidos o células de otro ratón), basados en el trasplante de hepatocitos humanos. Este modelo ha demostrado ser una alternativa eficiente para estudios de administración en humanos, para investigar el metabolismo de Fase I y Fase II⁶ de JWH-200 (De Brabanter, Esposito, Tudela, et al., 2013) y JWH-122 (De Brabanter, Esposito, Geldof, et al., 2013). Sin embargo, el costo y la complejidad involucrada en el desarrollo del método son algunas desventajas que hacen difícil utilizar esta técnica.

Por su cuenta Watanabe, Kuzhiumparambil, Winiarski, & Fu (2015) realizaron un estudio *in vitro* de biotransformación de JWH-018 y JWH-073 por el hongo *Cunninghamella elegans*, con el fin de validar su potencial como un modelo complementario de investigación para el metabolismo de los CS. El estudio consistió en propagar cultivos de *C. elegans* en agar papa y dextrosa, mediante técnicas convencionales de microbiología y poner en contacto al hongo con 10 mg de JWH-018 y JWH-073 disueltos en 0.5 mL de metanol durante 72 h. Posteriormente se extrajeron los metabolitos con particiones de diclorometano y se separaron en una columna analítica. Por último se llevó a cabo su caracterización mediante CL-EM/EM y análisis de espectrometría de masas de alta resolución.

Como resultado se obtuvo que la mayoría de los metabolitos fueron productos de oxidación. Para JWH-018 y JWH-073 se detectaron 21 y 17 metabolitos de Fase I, respectivamente. En cambio los metabolitos de Fase II no fueron detectados para ninguno de los dos CS. En la **Tabla 8** se hace la comparación de los metabolitos

⁶ Fase del metabolismo de fármacos ocurren reacciones de conjugación produciendo metabolitos inactivos o hidrosolubles. En esta fase se agregan moléculas de: ácido glucorónico, glicina, sulfato, etc.(Rang & Dale, 2014).

identificados después de la incubación con *C. elegans*, con otros reportados en la literatura.

Tabla 8.

Los metabolitos de JWH-018 y JWH-073 después de la incubación con C. elegans en comparación con otros metabolitos de otras fuentes (orina humana, microsomas de hígado humano y orina de rata).

Metabolitos	<i>C. elegans</i>	Orina humana	Microsomas hepáticos humanos	Orina de rata
JWH-018				
Carboxilación	√	√	√	
Deshidrogenación	√		√	
La desmetilación + carboxilación (073 JWH-ácido N-butanoico)		√		
Formación dihidrodiol	√	√	√	
Formación dihidrodiol + dihidroxilación		√	√	
Formación dihidrodiol + hidroxilación	√	√	√	
Formación de dihidrodiol + formación cetona	√			
Formación de dihidrodiol + N-desalquilación	√	√	√	
Dihidroxilación	√	√	√	
Hidroxilación	√	√	√	
Formación de cetona	√	√	√	
Formación de cetona + hidroxilación	√	√	√	
N-desalquilación			√	√
N-desalquilación + hidroxilación		√	√	√
Trihidroxilación		√	√	
JWH-073				
Carboxilación	√	√		
Deshidrogenación	√			
Formación dihidrodiol	√			
Formación dihidrodiol + hidroxilación	√			
Formación de dihidrodiol + formación cetona	√			
Formación de dihidrodiol + N-desalquilación	√			
Dihidroxilación	√			
Hidroxilación	√	√	√	
Formación de cetona	√			
Formación de cetona + hidroxilación	√			

Tabla tomada, traducida de "Biotransformation of synthetic cannabinoids JWH-018, JWH-073 and AM2201 by Cunninghamella elegans", Watanabe y colaboradores, 2015

La comparación de los metabolitos del hongo en este estudio con los metabolitos humanos reportados en la literatura muestra una buena concordancia. Aunque el hongo no mostró producir algunos metabolitos de JWH-018, producidos en otros

sistemas de evaluación, sí se pudieron determinar los principales (hidroxilados) en orina humana. En cambio, en la biotransformación de JWH-073 muy pocos metabolitos han sido reportados en orina humana o HLM, probablemente porque las concentraciones del JWH-073 en las mezclas a base de hierba son bajas y no se pueden detectar tan fácil los metabolitos producidos. Este estudio concluyó que el hongo *C. elegans* produce un gran número de metabolitos de JWH-018 y JWH-073. Y que pesar de que el hongo no puede ser confiable para producir metabolitos de Fase II, en relación con los seres humanos, se ha demostrado su capacidad para formar metabolitos de Fase I, por lo tanto, el hongo tiene el potencial de ser utilizado como un modelo complementario de predecir y caracterizar los metabolitos de otros CS (Watanabe et al., 2015)

Basados en la información de que los metabolitos de los CS se excretan principalmente como conjugados de ácido glucurónico, Chimalakonda y colaboradores (2011) siguieron la caracterización sobre la vía metabólica de JWH-018 y JWH-073. La glucuronidación de JWH-018, JWH-073 y 12 metabolitos comercialmente disponibles fueron investigados con HLM, microsomas intestinales humanos y nueve isoformas recombinantes de la enzima uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT), se caracterizaron los metabolitos conjugados mediante CL-EM/EM y se cuantificaron con cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC, por sus siglas en inglés) asociada a UV-visible. Las isoformas UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10, y UGT2B7 demostraron ser las principales isoenzimas responsables de la conjugación de los metabolitos de JWH-018 y JWH-073. Éstas tenían una alta afinidad por los metabolitos hidroxilados, con constantes de afinidad (K_m) de 12-18 $\mu\text{mol/L}$. Al exhibir una alta capacidad metabólica de UGTs para estos compuestos, indicaron que los metabolitos se someten a glucuronidación y pueden ser eliminados del cuerpo rápidamente

Estos estudios concuerdan con la vida media ($t_{1/2}$) de JWH-018 y JWH-073 calculada a partir de los datos de concentración medidos por Kacinko y colaboradores (Kacinko et al., 2011), en un individuo que había fumado un incienso de hierbas que contiene estos CS, obteniendo una $t_{1/2}$ de 41 y 44 minutos

respectivamente. Resultados similares fueron encontrados después de un experimento en el cual dos sujetos sanos fumaron incienso con JWH-018 y JWH-073. Se calculó la vida media a los 43 y 34 minutos. Algunos datos confirman la disminución de JWH-018 tan solo a los 5 minutos (Debruyne & Le Boisselier, 2015).

2.4.5 Efectos de los cannabinoides sintéticos.

Los usuarios reportan que el consumo de los productos *Spice* producen efectos psicotrópicos similares, incluso más fuertes y duraderos, que los producidos al fumar marihuana (Müller, Kornhuber, & Sperling, 2015). El uso recreativo de los CS genera efectos similares al cannabis como la relajación, la tranquilidad, euforia, risa, la disminución de las inhibiciones, desorientación, una percepción alterada, así como ojos rojos y sequedad de la boca (Ashton, 2001). Los efectos agudos comienzan sólo unos minutos después de fumar el producto y suelen durar de 30 a 120 min, y por lo general desaparecen de 2 a 6 horas aproximadamente, pero en muchas ocasiones los síntomas pueden durar hasta el día siguiente (parecido a la "cruda") (Gurney et al., 2014) (Debruyne & Le Boisselier, 2015) (Castellanos & Gralnik, 2016).

Estudios preclínicos demostraron que los CS y el Δ^9 -THC poseen efectos comunes, incluyendo hipomotilidad, antinocicepción, catalepsia, hipotermia y propiedades estímulo discriminativas (Mustata et al., 2009). Sin embargo, los CS inducen fuertes efectos fisiológicos y psicoactivos, que no son propios del consumo de la marihuana, tales como convulsiones, toxicidad cardíaca e insuficiencia renal aguda. El cuadro clínico tras el consumo de CS incluye agitación, ansiedad, alucinaciones, irritabilidad, deterioro cognitivo y de la memoria, náuseas, vómitos, falta de aliento o respiración deprimida, dolor en el pecho, falta de respuesta y psicosis (Liana Fattore, 2016). A continuación se enlistan los efectos sobre los sistemas, reportados por Müller y colaboradores (Müller et al., 2015) tras el consumo de *Spice* y otras preparaciones.

1. Neuropsiquiátricos

- Agitación / Comportamiento agresivo.
- Alucinaciones.
- Psicosis.
- Ataques de ansiedad o pánico.
- Ideas suicidas / suicidio.
- Confusión / ilusiones.

2. Neurológicos.

- Mareo/ somnolencia.
- Calambres / fasciculación.
- Convulsiones (parcial o general).
- Dolor de cabeza inespecífico.
- Ataxia, temor y parestesia.
- Golpe isquémico.
- Amnesia (anterógrada).

3. Cardiovasculares.

- Taquicardia con/sin modificación en el Electrocardiograma (ECG).
- Hipertensión arterial.
- Bradicardia.
- Isquemia Cardíaca.
- Síncope.
- Dolor de pecho.
- Hipotensión.

4. Gastrointestinales.

- Náuseas/ Vómito.
- Elevación de las enzimas de hígado.
- Gastritis.

5. Metabólicos.

- Hiperglicemia.
- Hipocalcemia.
- Fiebre/ hipertermia.

6. Pulmonares.

- Disnea (inespecífico).
- Hiperventilación

7. Renales.

- Elevación de creatinina.
- Falla renal.
- Deshidratación.

8. Pulmonares.

- Disnea (inespecífico).
- Hiperventilación.

9. Musculares

- Elevación de creatinasa.
- Mialgia.

10. Cutáneos.

- Xerostomía.
- Diaforesis.

11. Oculares.

- Hiperemia conjuntival (ojos rojos).
- Midriasis.

2.4.5.1 Efectos Neuropsiquiátricos

Uno de los efectos observados y clínicamente relevantes de los CS son los síntomas neuropsiquiátricos, los cuales incluyen ataques de pánico, ansiedad y psicosis (Müller et al., 2015). A pesar de que se han reportado la inducción de la psicosis, no se han realizado estudios controlados que caracterizaren el perfil psicomimético de estas preparaciones sintéticas en seres humanos. Liana Fattore (2016) presenta algunos casos ocurridos del 2010 al 2015, los cuales están centrados en los síntomas psicóticos inducidos por el consumo de estas sustancias. En general los informes sugieren que los CS pueden exacerbar los síntomas psicóticos en individuos vulnerables previamente estables (Every-Palmer, 2010), o desencadenar psicosis en los individuos sin antecedentes de desórdenes psiquiátricos. En la **Tabla 9** se resumen, los casos reportados de individuos con alguna historia psiquiátrica previa y en la **Tabla 10** los casos de sujetos que presentaron episodios de psicosis por primera vez.

Tabla 9.

Casos reportados de psicosis inducida por el consumo de CS en individuos vulnerables. (2010-2015).

Caso /ubicación	Historia psiquiátrica	Producto consumido síntomas	Síntomas	Abuso de polidrogas	Tratamiento
1 paciente masculino de 25 años /Alemania	Cannabis / recurrentes episodios de psicosis.	<i>Spice</i> (fumó 3 veces)	Incrementada ansiedad, alucinaciones, voces imperativas, paranoia.	Ninguno	Datos no disponibles.
5 pacientes, todos hombres/ Nueva Zelanda.	Enfermedad psicótica.	<i>Aroma</i> (fumado)	Agitación y paranoia.	Datos no disponibles.	Datos no disponibles.
9/13 pacientes masculinos de 18-65 años/ Nueva Zelanda.	Enfermedad psicótica / antipsicóticos durante seis meses.	<i>Aroma</i> (fumado)	Ansiedad, psicosis y paranoia.	Marihuana	Datos no disponibles
Paciente masculino de 20-30 años/ Arizona.	Trastorno de estrés postraumático.	<i>Spice</i> (fumado diariamente)	Agresión paranoia, ilusiones, ideas suicidas.	Marihuana	2 semanas de hospitalización / risperidona
Paciente masculino de 20-30 años/ Arizona	Anfetaminas. Episodios de psicosis.	<i>Spice 99</i> (fumado regularmente)	Agresión, paranoia de persecución , ilusiones	Ninguno	2 semanas de hospitalización / haloperidol
4 pacientes 21-35 años, todos hombres/ Eslovenia.	Paranoia (n=2) Esquizofrenia indiferenciada (n=2)	AM-2201	Maniaco, agitación ansiedad, ilusiones, cambios de comportamiento.	Ninguno	(n=1) sin farmacoterapia incluida. (n=3) incremento en la dosis de benzodiacepinas.

Tabla tomada, traducida y modifica de "Synthetic cannabinoids-Further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis", Fattore, 2016

Tabla 10.

Casos reportados de psicosis inducida por el consumo de cannabinoides sintéticos en individuos sin ninguna historia de psicosis (2010-2015).

Caso /ubicación	Historia psiquiátrica	Producto consumido síntomas	Síntomas	Abuso de polidrogas	Tratamiento
7 pacientes saludables de 16-30 años, 3 hombres y 4 mujeres/ Georgia	Ninguno	<i>Crazy Clown</i> (ADB-PINACA)	Ansiedad, delirio, psicosis y comportamiento agresivo	Cocaína (1 paciente)	Haloperidol, Lorazepam (solo a pacientes masculinos), Intubación
10 pacientes saludables de 21-25 años, todos hombres/California	Ninguno	Diferentes mezclas a base de hierbas (fumado).	Alucinaciones, paranoia, ansiedad, agitación y habla desorganizada.	Marihuana/ alcohol.	Antipsicóticos (7/10 pacientes) Más 5-8 días de hospitalización

Tabla 10.

					<i>Continuación</i>
Producto consumido síntomas	Producto consumido síntomas	Producto consumido síntomas	Producto consumido síntomas	Producto consumido síntomas	Producto consumido síntomas
1 paciente femenina, saludable de 20-30 años / Arizona.	Ninguno	<i>Spice</i> (fumado diariamente)	Síndrome de Capgras e ideas suicidas	Marihuana	Haloperidol más 2 semanas de hospitalización
1 paciente masculino saludable de 20 años/ Arizona.	Ninguno	<i>Spice</i> (fumado diariamente)	Ansiedad, taquicardia, habla confusa y paranoia.	Ninguna	Ninguno
2 pacientes femeninas de 20-22 años /California	Ninguno	<i>Banana Cream Nuke</i> (la primera vez de uso).	Ansiedad, palpitación, psicosis	Ninguna	Ninguno
1 paciente saludable de 36 años masculino/ Hong Kong	Adicción a las drogas	<i>K2</i> (fumado diariamente por 1 meses antes de la admisión)	Delirio de persecución, alucinaciones auditivas, y agitación.	Múltiples sustancias psicoactivas	Midazolam
1 soldado saludable, hombre de 20 años/ Carolina del Norte.	Ninguno	CS desconocido.	Agitación, delirio, ilusiones auditivas y habla desordenada.	Alcohol, Marihuana y mefedrona.	Lorazepam y haloperidol más hospitalización
1 soldado saludable mujer de 22 años/ Carolina del Norte	Depresión, Ansiedad y trastorno de estrés postraumático	Uso crónico de CS.	Ansiedad, agitación e idea suicida.	Marihuana, tabaco, anfetaminas y catinonas.	Haloperidol
1 paciente de 23 años, hombre /Arkansas.	Ninguno	<i>Mad hatter Incense and ZAN-X Extra Relaxation</i> (fumado)	Severa psicosis.	Ninguna	Encontrado muerto debido a un trauma letal autoinducido.
1 paciente saludable hombre de 17 años/ Minnesota.	Ninguno	<i>K2</i> (fumado diariamente por 2 meses)	Confusión catatonía, alucinaciones comportamiento bizarro.	Ninguna	Lorazepam seguido de una terapia electroconvulsiva.

Tabla tomada, traducida y modifica de "Synthetic cannabinoids-Further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis", Fattore, 2016

El creciente número de CS disponibles en Internet en los últimos años ha coincidido con los reportes de los médicos, donde informan el aumento en el uso de estos compuestos por pacientes con trastornos psiquiátricos. Los efectos psicotrópicos de los CS en pacientes con esquizofrenia son bastante impredecibles, y se han

reportado diversas presentaciones clínicas (Liana Fattore, 2016). Debido a lo anterior, es necesario informar a personas con factores de riesgo, que las vuelven vulnerables a presentar psicosis o algún trastorno psiquiátrico, sobre los riesgos potenciales debido al consumo de estos productos y aconsejar evitar estas sustancias (Every-palmer, 2010).

2.4.5.2 Efectos Neurológicos

En adición a estos síntomas psiquiátricos también se encuentran algunos efectos neurológicos, incluyendo las convulsiones (generalizadas y/o parciales), distonía y temblores (Müller et al., 2015). Un caso descrito por Fellner, Benninger, & Djaldetti (2015), reporta la admisión al departamento de emergencias de un señor de 41 años con convulsión tónica-clónica generalizada. La familia informó que además del cannabis que consumía, tenía un mes de estar fumando un producto conocido como “*Nice Guy*” y comenzó a presentar un comportamiento extraño e incoherente, irritabilidad y agresividad.

Los análisis toxicológicos dieron positivo para benzodiazepinas y Δ^9 -THC y los análisis de sangre fueron normales, excepto por la creatinasa (CK) que estuvo elevada (1.928 U/l). El análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR) y de suero, junto con un electroencefalograma se le realizó al paciente. El individuo era compatible con adrenoleucodistrofia (ALD) y una mutación sin sentido en el gen *ABCD1* confirmó el diagnóstico. Aunque el paciente ya presentaba una enfermedad hereditaria, el primer ataque epiléptico fue tras el consumo de un producto con CS, además las lesiones mostradas en el electroencefalograma pueden representar la progresión de la enfermedad, posiblemente provocadas por el abuso de éste.

Chan y colaboradores (2015) evaluaron la neurotoxicidad de JWH-081 y JWH-210 a través de la observación de los cambios de comportamiento y el análisis de las alteraciones histopatológicas. Utilizaron ratones experimentales, a los cuales se les administraron varias dosis (0,1, 1 y 5 mg/kg), posteriormente se les realizó la prueba de *Functional Observation Battery* (FOB) para observar el cambio de

comportamiento en general, la prueba del cilindro giratorio para la evaluación de la función motora y la prueba de laberinto de agua para la evaluación del aprendizaje/memoria.

En la prueba de FOB algunos ratones mostraron comportamientos anormales, catalepsia, pérdida de tracción y convulsiones, justo después de la administración de los CS. La tendencia que se presentó en los animales tratados con 5 mg/kg de JWH-081 o JWH-210 fue la tracción y el temblor. En la evaluación de la función motora los ratones no podían mantenerse en el cilindro. En cuanto a la evaluación de aprendizaje/memoria no se observaron cambios. Por otro lado, en el análisis histopatológico las muestras recolectadas del cerebro fueron teñidas y al ser observadas se identificó, en la dosis de 5 mg/kg, una disminución en el número de células neurales, además presentaban distorsión en la membrana celular. Los resultados de este estudio sugieren que JWH-081 y JWH-210 pueden ser sustancias neurotóxicas, sin embargo, para confirmar estos hallazgos se necesitan realizar más estudios.

2.4.5.3 Efectos Oculares

La inyección conjuntival o enrojecimiento de los ojos es típico del uso de la marihuana y también se ha observado con frecuencia al usar CS. Otros efectos oculares reportados incluyen cambios en la pupila, tales como miosis, midriasis, visión borrosa y sensibilidad a la luz (Castellanos & Gralnik, 2016).

2.4.5.4 Efectos Cardiovasculares

Los efectos simpaticomiméticos (cardíacos) observados incluyen hipotensión, palpitaciones, taquicardia, bradicardia, y a menudo cambios inespecíficos en el ECG (Müller et al., 2015). Al respecto de estas alteraciones en el ECG Von Der Haar y colaboradores (2015) informaron los casos de dos pacientes, ingresados en el departamento de emergencias, de sexo masculino, de edades de 29 y 45 años, los cuales presentaban un comportamiento disruptivo e intoxicación, respectivamente, después de haber fumado “K2”. El primer paciente presentaba una historia de depresión, se le administró haloperidol y lorazepam y se le realizó un ECG a los 5

min de la administración. Éste mostró una prolongación en QTc⁷, indicando una arritmia, mientras que el ECG del segundo paciente mostró un bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo I. Tenía una frecuencia cardíaca de 32 latidos/min (bradicardia) que aumentó después de una administración de atropina a 69 latidos/min. Ambos pacientes presentaron presión arterial ligeramente disminuida, 117/64 mmHg y 100/70 mmHg respectivamente, y un aumento en los niveles de la enzima CK 1,129 y 1,230 U/L, respectivamente.

En la mayoría de los casos reportados, así como en estudios realizados en animales, el efecto adverso con mayor frecuencia es la taquicardia, en la que se han involucrado muchos CS de la clase animoalquilindoles, tanto de forma aislada (JWH-018, JWH-122, JWH-073, JWH-015 y JWH-081), como en combinación (CP 47497-(C8) y JWH-018; JWH-122 y JWH-250; JWH-210, JWH-071 y JWH-015; JWH-210, JWH-081 y JWH-122; JWH-210 y JWH-081; y MAM-2201 y UR-144). La bradicardia también se ha informado, pero en menor frecuencia (Gurney et al., 2014). Algunos pacientes, seguidos del consumo de estas especies químicas, han llegado al hospital con un dolor en el pecho y a menudo han sido diagnosticados con infarto al miocardio (Müller et al., 2015). Por otro lado, Yeakel y Logan (2013) reportaron una tendencia hacia el aumento del pulso y la presión arterial sistólica en los conductores que se encontraban bajo la influencia de CS.

2.4.5.5 Efectos Gastrointestinales

Otros efectos adversos se presentan en el tracto gastrointestinal (Müller et al., 2015), tales como náuseas, vómitos o xerostomía (sequedad de la boca), que es conocido entre los usuarios de marihuana como “boca de algodón” (Castellanos & Gralnik, 2016). Un efecto poco común de los CS fue reportado en el 2013 por Hopkins y Gilchrist (2013), se trata del primer caso de Síndrome de la Hiperémesis Cannabinoide (SHC). Este padecimiento lo presentó un individuo con una historia de consumo crónico de marihuana y que había comenzado a utilizar CS de manera recreacional. El SHC se caracteriza por dolor abdominal, episodios cíclicos de

⁷ La medición del intervalo QT es un índice marcador de arritmia ventricular y varía con la frecuencia cardíaca, por lo que debe corregirse (QTc) en función de la frecuencia instantánea (Picarzo, n.d.).

náuseas y vómitos debido al consumo crónico del cannabis (Galli, Sawaya, & Friedenberg, 2011). Los autores consideran que el paciente presentó este síndrome debido al exceso de estimulación del receptor CB₁. El análisis del producto que fumó el paciente reveló que contenía JWH-018, JWH-073, JWH-122, AM-2201 y AM-694 y el análisis de orina confirmó los metabolitos de JWH-018, JWH- 073 y AM-2201. Debido a esto se sugiere que el fumar frecuentemente CS puede causar SHC.

Por otro lado es bien conocido que la marihuana es estimulante del apetito en los consumidores, sin embargo, se ha encontrado testimonios de los usuarios de CS que reportan tener menos propiedades estimulantes del apetito que la cannabis (Castellanos & Gralnik, 2016).

2.4.5.6 Efectos Metabólicos

Algunos efectos metabólicos que pueden inducir estos compuestos son hipocalcemia, hiperglucemia, acidosis y diaforesis (Castellanos & Gralnik, 2016). Hess, Stockhausen, Kernbach-Wighton y Madea (2015) reportan el fallecimiento de un hombre de 25 años de edad, quien padecía diabetes insulina dependiente y que era conocido por consumir drogas habitualmente, entre ellas el CS, AB-FUBINACA. Se le realizaron análisis en sangre femoral, humor vítreo, LCR y orina. En la sangre femoral le detectaron, mediante CL-EM/EM, once CS (AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, AM-2201, 5F-AMB, 5F-APINACA, EAM-2201, JWH-018, JWH-122, MAM-2201, STS-135 y THJ 220, y en orina metabolitos de XLR-11 o UR- 144, lo que indica el consumo previo de uno de estos compuestos.

Mediante las pruebas bioquímicas en las muestras biológicas se determinó que la causa de muerte fue una cetoacidosis diabética. Se obtuvieron como resultados concentraciones de acetona de 163 mg/l en sangre venosa femoral y 336 mg/l en sangre de corazón. La hemoglobina glicosilada (HbA1c) fue de 98 mmol/mol en sangre venosa femoral. Según la hipótesis de Traub, también conocida como la "Fórmula de Traub", los valores postmortem de la glucosa y el lactato, encontradas en el humor vítreo o fluido cerebroespinal, se consideran indicadores de los niveles de glucosa en sangre antes de la muerte (Palmiere et al., 2012). El valor de las

sumas de Traub fueron de 463 mg/dl (glucosa: 299 mg/dl; lactato: 164 mg/dl) en el humor vítreo y 506 mg/dl (glucosa: 281 mg/dl y lactato: 225 mg/dl) en el líquido cefalorraquídeo. La muerte por la hiperglucemia podría haber sido inducida por la falta de administración de las dosis de insulina debido al estado de intoxicación del fallecido o por la capacidad de estas sustancias de producir hiperglucemia, sin embargo, es necesario realizar más estudios para confirmar que los CS tienen un efecto hiperglucémico y que mecanismo conlleva esto.

2.4.5.7 Efectos Pulmonares

Una publicación de la asociación médica *American College of Chest Physicians*, en el 2011, informó el caso de un joven de 19 años el cual presentaba una hemorragia alveolar difusa, después de inhalar productos que contenía CS con nombre comercial *Spice* o *The Greenhouse effect*. Las imágenes de tórax revelaron enfermedad del espacio aéreo alveolar difuso bilateral. El examen de orina fue positivo para las benzodiazepinas y para CS (Loschner, Cihla, Jalali, & Ghamande, 2011).

En otro caso un joven de 21 años de edad presentó infiltrados pulmonares difusos, después de la inhalación constate, durante 4 meses, de múltiples productos con CS. Un análisis toxicológico detectó en sangre la presencia de AM-2201, JWH-122 y JWH-210 y solo el primero se pudo cuantificar. Otros dos pacientes en Brunswick Georgia desarrollaron neumonía después de usar ADB-PINACA (Loschner et al., 2011). Estos reportes muestran una evidencia de que existe una relación entre el uso de CS y el daño pulmonar, sumándose a los efectos provocados por estos productos, sin embargo, se necesitan más datos con respecto a la frecuencia y la gravedad de este efecto adverso.

2.4.5.8 Efectos Renales

Un efecto adverso reportado y característico tras el consumo de CS es la insuficiencia renal aguda (IRA) y la necrosis tubular (Müller et al., 2015). En el 2012, en EUA, las autoridades de salud pública notificaron la hospitalización de tres pacientes que presentaban una IRA idiopática. Todos los pacientes reportaron el

uso reciente de CS. Después de esto el departamento de salud inició una investigación y emitió una alerta, al final de ésta, se reportaron un total de 16 casos, en seis estados, de lesión renal aguda tras el uso de estos compuestos. Estas lesiones estuvieron relacionadas con el consumo de XLR-11 (CDCP, 2013). Otro caso relacionado con la detección de este CS fue el de un joven de 26 años de edad ingresado al departamento de emergencias con un dolor abdominal, náuseas, vómito y dolor de espalda, su temperatura corporal era de 36.5°C, frecuencia cardiaca de 54 latidos/min, presión arterial de 151/40mmHg y frecuencia respiratoria de 16 latidos/min. El paciente negó haber estado sujeto a alguna medicación, sin embargo, admitió haber consumido esa misma mañana un producto a base de hierbas con un nombre comercial de “*Mr. Happy*”, que había obtenido por internet; se le tomó una muestra de suero y se identificó XLR-11, UR-144 y su metabolito ácido UR-144 N-pentanoico (L, Wood, Friesen, & Gerona, 2013).

Por su cuenta Bhanushali, Jain, Fatima, Leisch y Thornley-Brown (2013) reportaron cuatro casos de IRA con oliguria asociados con el consumo de *Spice*, en la **Tabla 11** se resumen las presentaciones clínicas y los resultados de los estudios realizados de cada uno de los pacientes.

Tabla 11.

Las características clínicas y los hallazgos pertinentes de los cuatro pacientes con IRA con oliguria.

Paciente	Núm. 1	Núm. 2	Núm. 3	Núm. 4
Edad	20	23	26	30
Características clínicas	Náuseas y Vómito (por 2 días)	Náuseas y Vómito (por 2 días)	Náuseas, Vómito y diarrea (por 2 días)	Náuseas Vómito y diarrea (por 3 días)
Creatinina	9.3	7.6	8.7	3.2
Creatinina Max.	13.7	15.2	13.3	3.2
Creatinina Min.	2.9	11.5	8.6	2.4
Biopsia renal	Necrosis tubular aguda	Necrosis tubular aguda	Necrosis tubular aguda	No realizada
Proteinuria	3.2 ^a	1.0 ^a	0.25 ^b	---
Búsqueda de drogas en orina	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo

Tabla 11

Paciente	<i>Continuación</i>			
	Núm. 1	Núm. 2	Núm. 3	Núm. 4
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	12.4 13.0	11.9 12.9	12.3 12.0	8.1 16.8
Hemoglobina	8.1	8.6	8.3	9.0
Calcio sérico	9.5	7.3	6.9	3.7
Fosfato sérico	357	173	No se realizo	144
CK (U/L)				

Serologías incluyendo anticuerpos antinucleares, anticuerpos membrana basal glomerular (anti-MBG), panel de la hepatitis viral y el VIH son negativos en los cuatro pacientes.

a: Proteinuria medida en gramos / gramo de creatinina en una sola recolección de orina.

b: Proteinuria medida en gramos / gramo de creatinina en una recolección de 24 horas.

Tabla tomada, traducida y modificada de "AKI associated with synthetic cannabinoids: A case series", Bhanushali y colaboradores, 2013

Los cuatro adultos jóvenes se presentaron al departamento de emergencias con náuseas, vómitos y dolor abdominal después de usar *Spice*. Tres de los cuatro pacientes tenían grave IRA oligúrica. Los cuatro tuvieron una mejoría de la función renal, sin tratamiento específico, y ninguno requirió trasplante renal. Tres pacientes fueron sometidos a biopsia renal y se les detectó necrosis tubular aguda. El cuarto paciente al parecer tenía IRA prerrenal, basado en su presentación clínica, y tuvo una recuperación más rápida. La historia común del consumo de *Spice* es una prueba concluyente e indicativa que estos productos provocan daño renal, sin embargo, es necesario realizar estudios de nefrotoxicidad para elucidar un posible mecanismo (Bhanushali, Jain, Fatima, Leisch, & Thornley-Brown, 2013).

Debido a que en los casos anteriores no se informó la rabdomiolisis, se considera que no fue la causa principal de la IRA. Este padecimiento se caracteriza por la necrosis muscular y liberación de componentes del músculo tales como células musculares, electrolitos, mioglobina y proteínas sarcoplásmicas (CK, aldolasa, lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa), y la insuficiencia renal aguda es una de las complicaciones más graves de este padecimiento (Mote, Lee, & Castro, 2007). Zhao, Tan, Maung, Salifu y Mallappallil (2015) reportaron el único caso del desarrollo de rabdomiólisis grave e IRA en un individuo después del uso de "K2" en combinación con quetiapina, que a continuación se describe:

El paciente se trataba de un hombre afroamericano de 39 años de edad con antecedentes de esquizofrenia paranoide y dependencia al cannabis. El individuo se presentó a urgencias con dolor generalizado del cuerpo, dolor de espalda y debilidad. El hombre había estado fumando “K2” diariamente, con un aumento de su uso en la semana previa a la admisión. Un día antes de la admisión al hospital tomó 10 tabletas de quetiapina con la intención de suicidarse, posteriormente presentó náuseas, vómito y se dio cuenta que su orina era “más oscura” de lo habitual, no presentó fiebre, su presión arterial era de 136/87 mmHg con un pulso de 111 latidos/min y frecuencia cardíaca de 18 latidos/min. El examen pulmonar y el ECG no mostraron algo anormal.

El estudio microscópico de la orina mostró agregados de color marrón oscuro debido a la necrosis tubular aguda. La mioglobulinuria fue positiva, la excreción de sodio francionada o FeNa fue de 1.8%, la creatinina de 1 mg/dl (88.4 μ M) y el análisis toxicológico de orina dio negativo para barbitúricos, benzodiazepinas, cocaína, metadona, opiáceos, marihuana y CS. No se encontraron anticuerpos contra membrana basal glomerular (anti-MBG). El pH era de 7,29, PCO₂ de 30.6mmHg, PO₂ de 178mmHg, y bicarbonato de 16 mmol/L, que era consistente con una alta acidosis metabólica (posiblemente por el daño renal) con compensación respiratoria. Se le diagnosticó lesión renal aguda secundaria por rabdomiólisis debido a “K2” en combinación con quetiapina (Zhao, Tan, Maung, Salifu, & Mallappallil 2015)

Al paciente se le administró solución salina vía intravenosa (200mL/ h) y después de 12 h no se observó aumento en la diuresis y por cinco días presentó oliguria con hipercalemia persistente. La hemodiálisis se inició al tercer día de la hospitalización y durante 10 sesiones más. La producción de orina empezó a mejorar en el día 13, cuando la producción de orina fue de 900 mL. Su última diálisis fue el día 14 de hospitalización. La creatinina y CK siguieron disminuyendo sin diálisis. Después del día 26 de hospitalización fue dado de alta, para entonces su creatinina era 2.25mg/dl y CK era 299 UI/L. La resolución de oliguria en IRA fue el marcador más común para la mejora de la función renal, además, se observó la disminución de la CK

sérica y el número de agregados marrón oscuro en la orina. Aun no se conoce la acción cannabinoide completa sobre el metabolismo del músculo esquelético, sin embargo, este caso es indicativo de que el consumo de CS con otros medicamentos afecta el sistema renal y se vuelve indispensable realizar estudios para elucidar el mecanismo que conlleva a estos efectos (Zhao, Tan, Maung, Salifu, & Mallappallil 2015)

2.4.5.9 Efectos Dermatológicos

Los receptores CB₁ presentes en la piel son activados por los CS y perturban el equilibrio cannabinoide endógeno lo cual conlleva a algunos problemas en la piel (Kupczyk, Reich, & Szepietowski, 2009). Existen pocos datos sobre efectos dermatológicos en individuos que consumen estos productos. Inci y colaboradores (2016) realizaron un estudio dermatológico en personas adictas, en el cual participaron 136 pacientes que había hecho consultas externas, entre septiembre del 2014 y septiembre del 2015, debido al uso de CS. Todos fueron diagnosticados farmacodependientes a éstos y/o a otras drogas, además, los habían consumido las últimas dos semana. A los pacientes se les informó a detalle en qué consistía la investigación y, después de obtener los consentimientos autorizados, los pacientes fueron evaluados por un dermatólogo y un psiquiatra. Quienes tenían alguno antecedente de enfermedades en la piel o psiquiátrica fueron excluidos. En la **Tabla 12** se enlistan los datos generales de los pacientes que participaron en este estudio.

Tabla 12.
Datos de los participantes en el estudio dermatológico.

Datos	Número de participantes	Porcentaje
Total de pacientes	136	
Sexo		
Mujeres	12	8.8%
Hombres	124	91.1%
Edad	17-53 años	
Educación		
Ninguna	4	2.9%
Primaria	29	21.3%
Secundaria	45	33.1%
Media superior	24	17.6%
Universidad	6	4.1%

Tabla 12

Continuación

Datos	Número de participantes	Porcentaje
Ocupación		
No estudiantes	108	79.5%
Trabajo regular	59	43.4%
Empleo temporal	36	26.5%
Sin trabajo	13	9.6%
Datos de producto		
"Bonsai"	95	70%
"Jamaica"	19	14%
Ambos	22	16.2%
Consumo		
2 semanas antes	136	100%
1 semana antes	124	91%
Uso de drogas		
CS		
Otras	38	28%
• Tabaco	98	72%
• Alcohol	113	83.1%
• Opiáceos	79	58%
• Éxtasis	50	36.7%
• Cocaína	45	33%
• Heroína	14	10.3%
• Heroína	12	8.8
• Inhalantes	9	6.6
Modo de uso		
Cigarrillo	101	74.3%
Pipa	62	42.6%
Otros	8	5.9%

Notas: Cantidad: 0.5-15 g (X= 2±1.7 gramos). **Período de consumo:** De 3 -66 meses (X= 5 ± 10.2 meses).

Tabla tomada, traducida y modificada de "Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction", Inci y colaboradores, 2016.

Después de la evaluación dermatológica se encontraron algunas complicaciones y otros hallazgos en piel, cabello, cuero cabelludo, uñas, mucosa bucal, mucosa nasal y genitales. En las **Tablas 13 y 14** se resumen los resultados obtenidos, las complicaciones más frecuentes fueron el oscurecimiento periorbital, mejillas ahuecadas, el envejecimiento prematuro, pérdida de cabello, encanecimiento, y acné, además de cicatrices, manchas y tatuajes. (Inci et al., 2016)

Tabla 13.
Afecciones dermatológicas en adictos a CS.

Complicación dermatológica y otros hallazgos	Número de pacientes	%
Oscurecimiento periorbital	111	81.6
Mejillas ahuecadas y el envejecimiento prematuro	105	77.2
La caída del cabello y encanecimiento	98	72
Acné	91	66.9
Halitosis (mal aliento)	84	61.8
Perdida del gusto	79	58.1
Purito (crecimiento blanquesino)	70	51.5
Caries dental	60	44.1
Recesión gingival (migración del margen de la encía desde su posición normal)	46	33.8
Rinitis	41	30.1
Boca seca	38	27.9
Epistaxis (sangrado nasal)	24	17.6
Rinorrea (el flujo o emisión abundante de líquido por la nariz)	17	12.5
Glosodinia (ardor en la cavidad bucal)	14	10.3
Disestesia de cuero cabelludo (excesiva secreción de aceites naturales o sebo)	12	8.8
Hirsutismo (Desarrollo excesivo de vello)	8	5.9
Telangiectasias faciales (constituidas por la dilatación de los vasos de la superficie cutánea que se hacen visibles a simple vista)	6	4.4

Tabla tomada, traducida y modificada de "Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction", Inci y colaboradores, 2016.

Tabla 14.
Hallazgos del examen dermatológicas en adictos CS.

Hallazgo	Número de pacientes	%
Piel		
Cicatrices	85	62.5
Tatuajes	81	59.6
Acné común	61	44.8
Acné keloidalis	3	2.2
Acné conglobata	2	1.5
Acné excooriee	32	23.5
Xerosis	52	38.2
Dermografismo	21	16.2
Cicatrices y manchas	18	13.2
Dermatitis de contacto	11	8.1
Cicatrices por inyección intravenosa	10	7.3
Dedos de color negro	7	5.1
Urticaria	5	3.7
Heridas con objetos punzante	3	2.2
Cabello y cuero cabelludo		
Efluvio telógeno (caída de cabello)	51	37.5
Dermatitis seborreica	12	8.8
La alopecia androgénica	7	5.1
Tricotilomanía	6	4.4
Alopecia areata	3	2.2

Tabla 14.*Continuación*

Hallazgo	Número de pacientes	%
Uñas		
Onicofagia	39	28.7
Onicomycosis	11	8.1
Estriado longitudinal	7	5.1
Leuconiquia	6	4.4
Picaduras	3	2.2
La coiloniquia o uñas en cuchara	1	0.7
Mucosa bucal		
Queilitis	44	32.5
Pigmentación oral	29	21.3
Lengua de fresa atrófica	11	8.1
Lengua escrotal	10	7.3
Lengua sucia	9	6.6
La lengua geográfica	7	5.1
Úlcera oral	6	4.4
Candidiasis oral	3	1.2
Herpes labial	2	0.7
Mucosa Nasal		
Eritema nasal	23	16.9
Erosión nasal	7	5.1
Perforación del tabique	1	0.7
Genitales		
Condiloma acuminado	10	7.13
Tinea cruris	6	4.4
Dermatitis de contacto	4	2.9
Herpes genital	4	2.9
Chancro sífilítico	2	1.5
Pediculosis pubis	2	1.5

Tabla tomada, traducida y modificada de "Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction", Inci y colaboradores, 2016.

Aunque algunos pacientes eran consumidores de otras drogas, tales como tabaco alcohol, opiáceos, éxtasis, cocaína, heroína e inhalantes y sus afecciones en la piel pudieron ser provocadas por estas sustancias, el consumo de CS pudieron agravar éstas o producir nuevas lesiones. Es necesario realizar más estudios sobre los efectos en la piel de estos compuestos para elucidar como se está generando el daño dermatológico, además los pacientes podrían presentar nuevas manifestaciones cutáneas relacionadas con estas sustancias debido a su constante evolución (Inci et al., 2016)

2.4.5.10 Efectos en el embarazo y la fertilidad.

Debido a los efectos de los CS presentados en adultos es posible suponer que la exposición prenatal a estas sustancias pueda ser perjudicial, sin embargo, poco se sabe acerca de los efectos producidos en el embarazo y la fertilidad tras su consumo, pero se conoce que el empleo regular de cannabis durante el embarazo se asocia con la disminución en el peso del recién nacido. Debido a que se ha mostrado que los CS tienen efectos similares a la marihuana, se sugiere que el fumarlos es un factor de riesgo potencial que podría afectar al producto en alguna etapa del embarazo (Debruyne & Le Boisselier, 2015).

Muchos estudios en ratones sugieren que la señalización de los endocannabinoides está implicada en cada paso del embarazo, incluyendo la implantación del embrión, el transporte por el oviducto, la placentación y el parto (Gurney et al., 2014) (Debruyne & Le Boisselier, 2015). Fantegrossi y colaboradores (2014) discuten el papel del sistema endocannabinoide y los efectos adversos potenciales de los CS en el embarazo humano utilizando conocimientos adquiridos a partir de estudios en ratones y estudios limitados en humanos, estimando que el uso de CS resultaría dañino para el producto y/o se vería gravemente comprometida la fertilidad de la mujer. Los autores resume los resultados de la experimentación con ratones *Knock-Out*⁸ hembras (*Faah*^{-/-}, *Cnr 1*^{-/-} y/o *Cnr2*^{-/-}) en las diferente etapas del embarazo y a continuación se describe.

Preimplantación: en esta etapa se encontró que los embriones recuperados de las hembras presentan un crecimiento retardado o detenido por altos niveles de anandamida, 2-araquidonilglicerol, Δ^9 -THC y de agonistas sintéticos como WIN55212-2.

Etapa de transporte por el oviducto: los resultados en ratones *Knock-Out* (*Cnr 1*^{-/-} y *Cnr 1*^{-/-}/*Cnr2*^{-/-}, *Cnr2*^{-/-}) y ratones silvestres (sin modificar genéticamente), sugieren que el transporte del embrión requiere del receptor CB₁, pero no del receptor CB₂.

⁸ Un raton *Knock-Out* es aquel que esta modificado mediante ingeniería genética para que uno o más genes estén inactivos.

Además, los ratos silvestres expuestos a Δ^9 -THC o metanandamida (un análogo estable de la anandamida), tienen una retención del embrión en el oviducto, efecto que se revierte con antagonistas del receptor CB₁.

Implantación: se encontró que el receptor CB₁ está presente en el útero del ratón y que los niveles de anandamida y 2-araquidonilglicerol son bajos, mientras que los niveles de la enzima encargada de la degradación de anandamida, conocida como amida de ácido graso hidrolasa (FAAS, por sus siglas en inglés), son altos y mantienen los niveles de endocannabinoides bajos. Esto sugiere que el sistema endocannabinoide es indispensable para la implantación exitosa del embrión, lo que se confirma con estudios en ratones *Knock-Out Faah*^{-/-}, con la consecuencia de tener altos niveles de anandamida, lo cual hizo que se pospusiera el tiempo de implantación. Así el consumo de CS, especialmente de metanandamida, puede provocar el efecto de implantación retardada.

Formación de la placenta: en otros estudios realizados, también en murinos, se detectaron en las placentas anandamida, 2-araquidonilglicerol, niveles de ARNm de la enzima FAAH y presencia del receptor CB₁. Estos mismos resultados fueron identificados en placentas humanas. En hembras *Knock-Out Cnr 1*^{-/-} se encontró que la placentación estuvo comprometida, el peso de las placentas fueron más bajos y tuvieron una tasa mayor de pérdida del embrión comparados con ratones normales. Además la proliferación de células de la placenta fue notablemente lento en ratones *Knock-Out CNR1*^{-/-} *CNR2*^{-/-} y *Faah*^{-/-} en comparación con los ratones silvestres. Por otro lado las células de ratones, sin modificación genética, en contacto con metanandamida, a una concentración de 7 nM, proliferaron a un ritmo más rápido y, curiosamente, la anandamida impidió la proliferación de una línea celular humana, células trofoblásticas (BeWo), de una manera dependiente de la dosis.

Los niveles plasmáticos elevados de anandamida también aumentaron el riesgo de abortos involuntarios. En los seres humanos, niveles bajos de FAAH y niveles altos de receptor CB₁, están asociados con aborto espontáneo. Estos resultados sugieren

que la señalización del sistema endocannabinoides juega un papel importante en la formación de la placenta.

Parto: se observó que la pérdida genética del receptor CB₁, en ratones, conduce a un parto prematuro y con bajo peso al nacer. En los seres humanos, los niveles plasmáticos de anandamida se incrementan durante el parto, además este endocannabinoides y CP-55,940, aumentan significativamente la producción de PGE₂ (prostaglandina involucrada en la contracción uterina), por lo tanto, el consumo de CS en el embarazo puede inducir el proceso del parto debido a la producción de prostaglandinas.

Marcoita y colaboradores (Gilbert et al., 2015) realizaron por su cuenta un estudio, también en ratones, para evaluar la teratogénesis (defecto congénito durante la gestación del feto) que pudiera provocar CP-55,940. En primer lugar se utilizó la técnica de inmunohistoquímica para la localización del receptor CB₁ en embriones de ratón de 8 días de gestación. Este receptor fue identificado en la placa neural craneal, lo que sugiere que el sistema cannabinoide endógeno está implicado en el desarrollo normal.

En segundo lugar, a las hembras embarazadas se les administró, vía intraperitoneal, vehículo y dosis de 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, o 0 2.0 mg/kg de CP-55,940. Los ratones a los que se administró la dosis más alta presentaron hipotermia y se les controló la temperatura. Después de 17 días de gestación los ratones fueron sacrificados por asfixia con CO₂, seguido de dislocación cervical. Se extrajeron los fetos y se registró el número de muertos y vivos. Los que sobrevivieron se les pesó y midió. Posteriormente fueron sacrificados bajando su temperatura y diseccionados para ser fijados y teñidos para un análisis histológico con el propósito de detectar anomalías morfológicas.

En los resultados no se observaron efectos en el tamaño, peso y longitud fetal en ninguna dosis administrada, sin embargo, en todas las dosis del CS, se indujeron malformaciones craneofaciales, además la incidencia y la gravedad de éstas fueron

dosis-dependiente y coincidieron con anomalías oculares. Los fetos que tenían malformaciones además permitieron la identificación de defectos cerebrales simultáneos y displasia cortical severa (en la dosis más alta). Las observaciones de esta investigación muestran claramente el efecto de teratogénesis dependiente de la dosis del CP- 55,940.

Estos datos obtenidos de estudios en ratones, y algunos estudios epidemiológicos en seres humanos, sugieren que el aumento en el consumo de CS plantea serias preocupaciones con respecto a una mayor incidencia en las consecuencias reproductivas entre los jóvenes. El consumo de estos productos en el embarazo es un factor potencial para el desarrollo de embriones anormales, embarazo ectópico o extrauterino, el fallo de implantación, defectos placentarios relacionados con el aborto espontáneo y parto prematuro. Esto, aunado a la tendencia en el consumo de productos que contienen estos compuestos, refleja un aumento entre las mujeres en edad reproductiva, combinado con el hecho de que aproximadamente la mitad de todos los embarazos en el mundo no son planificados; significa que la probabilidad de exposición prenatal temprana inadvertida es alta, por lo que el estudio del potencial teratogénico de los CS requiere una atención especial (Gilbert et al., 2015).

2.4.5.11 Tolerancia, Dependencia y Síndrome de abstinencia

La tolerancia es la disminución del efecto farmacológico tras la administración repetida de una droga. Se desarrolla a lo largo del tiempo y de ella deriva la dependencia. No se desarrolla en todos los tipos de drogas. La dependencia física por su lado es un estado que se caracteriza por la necesidad inevitable de administrarse un fármaco para mantener un funcionamiento orgánico general, dentro de límites más o menos normales y se produce cuando, como consecuencia de la administración repetida de la droga, el deseo de experimentar de nuevo los efectos se convierte en compulsivo. La dependencia física se caracteriza por la

aparición de un síndrome de abstinencia, que varía en tipo e intensidad para las diferentes clases de droga (Rang & Dale, 2014) (Malgor & Valsecia, 2010).

La tolerancia a la marihuana, y su dependencia física, tan solo aparecen en grado muy bajo, y lo hacen, principalmente, en consumidores habituales (Rang & Dale, 2014). Probablemente debido a la activación prolongada del receptor CB₁, dando como resultado la desensibilización del receptor y la internalización. La administración de cannabinoides puede conducir a la rápida tolerancia para los efectos antinociceptivos, actividad anticonvulsiva, efectos catalépticos, supresión de la actividad locomotora, hipotermia, hipotensión, la liberación de los corticoesteroides y otros efectos en múltiples especies (Adams & Martin, 1996).

La tolerancia puede ser específica o simple y se desarrolla en el uso de un solo fármaco, o tolerancia cruzada, que es aquella en que la tolerancia a una droga determina la existencia del mismo fenómeno para otras drogas. Así la tolerancia de los efectos de fármacos de baja eficiencia pueden ser al menos parcialmente superados por la administración de un agonista de alta eficiencia, mientras que la tolerancia a los efectos inducidos por el tratamiento repetido con un compuesto de alta eficacia provocará tolerancia cruzada, cuando se prueban sustancias de baja eficacia (Tai & Fantegrossi, 2014).

Pertwee, Stevenson y Griffin (1993) realizaron un estudio donde evaluaron la tolerancia cruzada entre el Δ^9 -THC, CP-55,940 y WIN-55,212-2. Utilizaron ratones a los cuales les indujeron tolerancia contra el Δ^9 -THC administrándoles, durante dos días vía intraperitoneal, una dosis de 20 mg/Kg. El grado de tolerancia producida se determinó a las 24h después de la segunda inyección mediante la medición de los efectos hipotérmicos de Δ^9 -THC, CP 55940 y WIN 55.212-2 y mediante la medición de los efectos inhibidores de estos compuestos en contracciones provocadas eléctricamente en el conducto deferente de los ratones. Los CS, CP-55940 y WIN-55.212-2, y el endocannabinoide anandamida comparten la capacidad del Δ^9 -THC para producir una disminución, dependiente de la dosis en la temperatura rectal y una inhibición dependiente de la concentración, de la respuesta de espasmo del conducto deferente.

El pretratamiento con Δ^9 -THC en los ratones dio lugar a importantes desplazamientos hacia la derecha en las de curvas de dosis-respuesta en el efecto hipotérmico de CP-55,940 y WIN 55.212-2 y en las curvas de concentración-respuesta de estos CS para la inhibición de la respuesta de contracción. Este comportamiento significa que se está produciendo tolerancia. Los resultados obtenidos en esta investigación confirman informes anteriores de que el Δ^9 -THC, CP-55940 y WIN-55.212-2 puede producir una disminución en la temperatura corporal del ratón.

Existen casos e informes que indican que el uso prolongado de CS en humanos puede producir efectos más allá de una intoxicación aguda como tolerancia, dependencia y síntomas de abstinencia (Castellanos & Gralnik, 2016). Zimmermann y colaboradores (2009) reportan el caso de un joven de 20 años que tenía tres años consumiendo drogas incluyendo hachís, hongos alucinógenos y un tipo de salvia que produce alucinaciones, además tabaco y *Spice Golden*. Durante 8 meses consumió 1 g al día del producto y, debido a un efecto disminuido, aumentó a 3 g, dividido en 3 a 4 dosis., la primera dosis la consumía en la mañana, pero después de un tiempo el joven empezó a tener problemas para pensar con claridad y a menudo se sentía apático.

Después de un periodo de abstinencia del producto presentó síntomas, incluyendo sudoración profunda durante el día y especialmente en la noche, temblor, palpitations, insomnio, dolor de cabeza, diarrea, náuseas y vómitos. Además mostró un estado de desesperación y depresión. Todos estos síntomas desaparecieron después de haber consumido de nuevo el producto. El paciente bajó de peso 5 Kg y solo podía dormir cinco horas, para lo cual el médico le recetó Zopiclona (7.5 mg). Debido a su experiencia en el fenómeno de abstinencia, el paciente solicitó tratamiento médico para la desintoxicación y fue admitido en el hospital de forma voluntaria.

El muchacho al ingresar al hospital tenía una complexión delgada, se le realizaron exámenes neurológicos y patológicos, sin encontrar resultados significativos. Además se le hicieron pruebas inmunológicas para cannabinoides,

benzodiazepinas, anfetaminas, cocaína, opiáceos y metadona en orina, las cuales fueron negativas. En las pruebas de laboratorio de rutina se encontró un valor de hemoglobina de 8,5 mmol/L., frecuencia cardíaca de 82 latidos/min, presión arterial de 130/70 mmHg y el ECG no mostró nada relevante. El curso clínico en el hospital se resume en la **Tabla 15**.

Tabla 15.
Síntomas presentados en el fenómeno de abstinencia del producto “Spice Golden”.

Día de abstinencia	Síntomas	Tratamiento
Día 2	El paciente se quejó de una inestabilidad interna.	
Día 3	Comenzó a sudar profusamente por primera vez.	
Día 4	<ul style="list-style-type: none"> Comenzó a desarrollar el aumento de la inestabilidad interna, fuerte deseo de consumir el producto, pesadillas, sudoración profusa, náuseas, temblores y dolores de cabeza. 	7,5 mg de Zopiclona Administraciones únicas orales de prometazina 25 mg y 0.175 mg de clonidina disminuyeron la presión arterial.
Día 5	<ul style="list-style-type: none"> El paciente informo que “había estado fuera de sí”. 	
Día 6	<ul style="list-style-type: none"> Desarrolló “tics” en el hombro, seguido de adormecimiento de todo el brazo. Su presión arterial aumentó hasta 180/90 mmHg con una frecuencia cardíaca máxima de 125 latidos/min 	
Día 7	<ul style="list-style-type: none"> Los síntomas desaparecieron y el paciente se sentía bien. Persistió la hipertensión de 140/85 mm Hg con FC alrededor de 100 latidos / min, con una duración hasta su liberación el día 21. 	
Día 8	El paciente presento malestar interno y nerviosismo. Esto era especialmente preocupante en la noche y le impedía conciliar el sueño.	
Día 10	El paciente se sentía irritable y discutió varias veces con sus padres.	
Día 11	Debido al tratamiento mejoró ligeramente.	0,175 mg de pramipexol para la noche
Día 18	El paciente informó de que el malestar y su sueño por la noche habían mejorado de manera efectiva después de aumentar la dosis.	0,35 mg de pramipexol
Día 21	Se le dio de alta al paciente.	

Elaboración propia.

No se detectó marihuana, anfetaminas, cocaína ni opiáceos en un segundo examen toxicológico de orina. El paciente participó en un programa conductual-cognitivo y cuatro meses después de su liberación regresó al hospital como paciente externo, informando que se sentía bien, que no había consumido “Spice Golden” pero si cannabis.

La razón por la cual este paciente fue diagnosticado con síndrome de abstinencia fue porque cumplió con cinco criterios de dependencia: 1) síntomas de abstinencia, 2) aumento de la dosis, 3) fuerte deseo y necesidad urgente para el consumo, 4) consumo continuado, a pesar de las consecuencias y 5) abandono de sus actividades.

2.4.5.12 Muerte asociada con el consumo de CS

Algunos fallecimientos a causa del consumo de CS se han reportado, tal es el caso presentado por Shanks, Clark y Behonick, (2016) sobre la muerte de una mujer de 41 años que consumió una mezcla de hierbas bajo el nombre comercial de “*Mojo*”. En los estudios toxicológicos de la muestra de sangre postmortem se encontró ADB-FUBINACA (7.3 ng/ml), Δ^9 -THC (1.1 ng /ml) y Δ^9 -THC-COOH (4,7 ng/ml). Las conclusiones de la autopsia fueron que la causa de muerte se debió a una trombosis arterial coronaria en combinación con el uso del CS.

Poco después, otro caso fue reportado por los mismos autores (Shanks & Behonick, 2016), en esta ocasión se trató de un hombre de 34 años de edad que fue encontrado en su domicilio, tirado en el suelo boca arriba. Dentro de su bolsillo fue descubierto un paquete de una preparación herbal con la marca “*Apollo*”, además se informó que el difunto tenía una adicción al alcohol. Al realizar el examen toxicológico en sangre dio como resultado la presencia de 5F-AMB (0,3 ng/ml), un compuesto derivado de AB-PINACA, y se concluyó que la forma y causa del fallecimiento fue asociado como accidental debido a la toxicidad del CS.

En el 2014, estos autores (K. Shanks, G. Behonick, P. Archuleta, 2014) vuelven a informar dos casos de fallecimientos relacionados con el consumo del CS anterior. El primer caso se trataba de un joven de 19 años de edad que había estado fumando durante varias horas un producto que contenía el compuesto. El comportamiento observado a lo largo del día incluyó una mala coordinación, la inestabilidad y la sedación. Por la noche, perdió el conocimiento y empezó a roncar. Algunos de sus amigos trataron de despertarlo, pero no tuvieron éxito y aproximadamente 2,5 horas más tarde, se dieron cuenta que no respiraba. Los hallazgos patológicos en la

autopsia incluyeron edema pulmonar y congestión visceral. Los resultados toxicológicos en sangre mostraron la presencia de AB-PINACA (32,8 ng/ml), Δ^9 -THC (1,1 ng/ml), Δ^9 -THC-COOH (14,5 ng/ml), y etanol (0,147%). La causa y forma del fallecimiento fue certificada como muerte accidental relacionada con el CS e intoxicación por etanol

En el segundo caso, un varón de 37 años de edad, se derrumbó en su residencia. Una variedad de productos que contenía CS se encontraron en el hogar. Los hallazgos patológicos en la autopsia incluyeron edema pulmonar grave y congestión, daño renal y hepático y los hallazgos toxicológicos en sangre fueron la presencia de AB-PINACA (12,2 ng/ml) y etanol (0,171%). La causa y forma de la muerte fue como accidental inexplicable relacionada con la toxicidad del CS.

Labay y colaboradores (2016) se dieron a la tarea de reportar casos de fallecimientos relacionado con el uso de estos compuestos. Para concluir que la muerte estaba asociada con estos compuestos fijaron algunos criterios de inclusión, siendo el principal y el más importante, la presencia de uno o más CS identificados *postmortem*, a través de pruebas de toxicología. En la **Tabla 16** se resumen veinticinco casos que cumplieron éste y los demás criterios de inclusión: breve historia proporcionada, hallazgos de patología, toxicología, causa y forma de muerte.

Tabla 16.

Historias clínicas, hallazgos de patología y toxicología, causa y forma de la muerte de los 25 casos de muerte asociados por el consumo de CS.

Edad y sexo	Historia del caso	Hallazgos de patología	Toxicología (sangre)	Causa de muerte	Manera de morir
41 M*	Comportamiento errático y agresivo en la vía pública; se le detuvo con el uso de procedimientos de inmovilización.	Delirio con excitación. Cardiomegalia.	JWH-018: 0.11 ng/mL AM-2201: 2.5 ng/mL Fenitoína: 8.8 ng/mL	Las complicaciones de delirio con excitación asociados al uso de CS.	Indeterminada
34 M	Colapso en la vía pública; El fallecido había ingerido drogas y alcohol.	No se encontraron punción con aguja.	XLR-11: positivo UR-144: positivo Etanol 0.03% (m/v)	CS y alcohol	Accidente /toxicidad

Tabla 16.

Continuación

Edad y sexo	Historia del caso	Hallazgos de patología	Toxicología (sangre)	Causa de muerte	Manera de morir
23 M	Accidente de tráfico individual, sin lesiones importantes. La policía señaló sustancia peligrosa en el vehículo. El sujeto huyó corriendo media milla y le detuvo con el uso de procedimientos de inmovilización.	No proporcionado	JWH:210: positivo Fenitoína: positivo	Delirio agitado asociado con el consumo de marihuana sintética	Indeterminada
25 M	El ahora fallecido consumió alcohol desde las 23:00 h del 4/8/11 hasta las 03:00 h de 4/9/11. Amigos lo describieron como intoxicado, pero coherente y capaz de caminar. En las primeras horas del 4/9/11, el hombre saltó a un patio. Inmediatamente después del salto lo llevaron al interior y se recostó sobre un sofá. Fue encontrado inconsciente en el sofá más tarde esa mañana. Su muerte se confirmó a las 08:04 h.	Cuando el cuerpo fue examinado por el médico forense a las 11:42 h, el rigor mortis era fuerte y la lividez era coherente con la posición del cuerpo. No hubo evidencia de lesión en la cabeza, el pecho o el abdomen.	AM-2201:0.21ng/mL JWH-018: 0.65 ng/mL JWH-122: positivo JWH-210: positivo Ethanol: 0.15% m/v Δ^9 -THC: 1.1 ng/mL Δ^9 -THC carboxi: 6.0 ng/mL	*Las complicaciones de la toxicidad aguda de etanol. *La toxicidad aguda CS *Posible hipotermia.	Accidente
42 M	Informaron que el individuo estuvo consumiendo K2 y metanfetamina. Presentó actividad motora como "convulsión". Cuando llegaron los servicios de emergencia, el ahora fallecido se encontraba en asistolia y no fue restablecido con éxito.	*Edema pulmonar. *Obesidad. *Cardiomegalia con aterosclerosis coronaria moderada. *Hepatomegalia con marcada macroesteatosis. *Hepatitis activa crónica *Esplenomegalia *Cholesterosis	XLR-11: positivo Metanfetamina: 730 ng/mL Anfetamina : 90 ng/mL	Intoxicación por drogas	Accidente
24 M	El ahora difunto se encontró tumbado boca abajo en el piso de su dormitorio a las 14:22 h. Se informó que tenía una discapacidad de aprendizaje. Se encontró en la escena: Cuatro paquetes vacíos de "K2"	En las vías respiratorias se encontró espuma sanguinolenta. También se observó cardiomegalia.	JWH-122: positivo JWH-210: positivo AM-2201: 0.16 ng/mL Δ^9 -THC: 2.7 ng/mL Δ^9 -THC carboxi: 6.4 ng/mL Cafeína: positivo Nicotina: positivo Cotinina: positivo	Por los efectos adversos de AM- 2201, JWH-122 y JWH-210	Accidente

Tabla 16.

					<i>Continuación</i>
Edad y sexo	Historia del caso	Hallazgos de patología	Toxicología (sangre)	Causa de muerte	Manera de morir
38 M	Se encontró acostado en la cama después "de una fiesta". Se le vi vivo por última vez dos días antes de su descubrimiento.	No proporcionado	UR-144: positivo Anfetamina: positivo Alprazolam: positivo: Citalopram/ escitalopram 130 ng / ml Hidrocodona : 26 ng/ml Morfina: positivo	Toxicidad de la mezcla de fármacos (heroína, hidrocodona, alprazolam y CS)	Accidente
55 M	El 10/20/12, el ahora difunto experimentó dolor en el pecho y palpitations del corazón, fue llevado a la sala de emergencias. El 10/29/12 tuvo una visita al médico de seguimiento, donde se le diagnosticó diabetes tipo 2. La última vez que lo vio su esposa fue a las 17:00 h mientras se iba y a su regreso, el hombre no respondía en el piso del garaje. Se confirmó la muerte a las 22:54 h y se identificó que tenía una historia larga de problemas cardiacos.	Tras un examen por el médico forense a las 00:22 h, el rigor mortis estaba desarrollando y el calor residual presente en las áreas protegidas del cuerpo. Enfermedad de las arterias coronarias, obesidad, diabetes tipo 2, pólipos rectales y colestiasis	AM-2201: 17 ng/ml JWH-018: 0.47 ng/ml Benzodiacepinas: positivo	*Enfermedad isquémica del corazón. *Obesidad. *Diabetes. *Toxicidad de CS	Natural
24 M	Se le encontró inconsciente en la cama después de recoger metadona de la clínica ese mismo día.	No proporcionado	JWH-210: positivo AM-2201: 1.1 ng/mL Fluoxetina: 620 ng/mL Norfluoxetina: 520 ng/mL Fenobarbital: positivo Benzodiacepinas: positivo Difenhidramina: positivo Metadona: positivo	Toxicidad de la mezcla de fármacos (metadona, fenobarbital, CS)	Accidente
15 M	Encontrado el 02/09/2013, por el padre, a lado de la bañera con la cara sumergida. Había vomito que emanaba de la nariz. Se diagnosticó lesión cerebral anóxica. Muerto el 02/20/2013.	La función renal fue normal.	XLR-11: positivo Cannabinoides: no confirmados Benzodiacepinas: no confirmado (Midazolam administrado en el hospital)	Marihuana sintética	Accidente

Tabla 16.

					<i>Continuación</i>
Edad y sexo	Historia del caso	Hallazgos de patología	Toxicología (sangre)	Causa de muerte	Manera de morir
21 M	El joven occiso se encontró en el dormitorio tumbado boca arriba sobre la cama, agarrando una bolsa de caramelos en la mano izquierda. El ahora fallecido se le vio vivo a las 00:36 h, y se encontró a las 08:09 h del mismo día. Se encontró en la escena: dos cuencos de cerámica, una con residuos, una bolsa de aluminio etiquetada como "K2 Cherry", una botella vacía de Cheratussin AC; y una botella de hidrocodona APAP (ninguno de estos dos productos se prescribe para el difunto)	*Pulmones muy congestionados, *Vómito. *Neumonía por aspiración y neumonitis con material extraño bronquial. *Hemorragia alveolar irregular.	JWH-018: positivo Etanol: 0,013% (m/v) Δ^9 -THC: 7 ng / ml Δ^9 -THC carboxi: 17 ng/mL Cafeína: positivo Teobromina: positivo Atropina 110 ng / ml	*Intoxicación por drogas (Etanol, el THC, JWH-018). *Neumonía por aspiración	Accidente
17 M	Tuvo un paro cardiorrespiratorio después del su uso de "Legal Phunk".	No proporcionado	JWH-122: positivo Δ^9 -THC carboxi: 5.2 ng/mL	La muerte súbita asociada con CS	Accidente
M	La muerte ocurrió en la residencia privada.	*Los pulmones estaban muy congestionados. *Espuma en las vías respiratorias. *Pequeños derrames pleurales bilaterales. *Lesiones en el cerebro. Decoloración del hígado.	XLR-11: positivo Δ^9 -THC: 4.3 ng/mL Δ^9 -carboxi THC: 38 ng/mL Oxycodona: 420 ng/mL Haloperidol: 4.7 ng/mL Fluoxetina: 1300 ng/mL Norfluoxetina: 370 ng/mL Trazodona: 0.25 mcg/mL	Toxicidad de la mezcla de fármacos (oxycodona y fluoxetina)	Indeterminado
56 F*	La ahora fallecida se quejaba de falta de aliento y dejó de responder después de fumar "Diablo Spice". Cuando llegaron al servicio médico le dió un paro cardíaco. Ella fue transportada al departamento de emergencias, donde murió a las 04:21 h. La ahora fallecida tuvo tratamiento para cáncer de mama en 2012 y para la diabetes mellitus por no controlar los niveles de azúcar en la sangre.	No proporcionado	XLR-11: positivo	Abuso de CS, carcinoma de mama y diabetes.	Natural

Tabla 16.

					<i>Continuación</i>
Edad y sexo	Historia del caso	Hallazgos de patología	Toxicología (sangre)	Causa de muerte	Manera de morir
15 M	Encontrado el 02/09/2013, por el padre, a lado de la bañera con la cara sumergida. Había vomito que emanaba de la nariz. Se diagnosticó lesión cerebral anóxica. Muerto el 02/20/2013.	La función renal fue normal.	XLR-11: positivo Cannabinoides: no confirmados Benzodiacepinas: no confirmado (Midazolam administrado en el hospital)	Marihuana sintética	Accidente
42 F	Vista por última vez a la 09:30 a.m. Después de ir al baño debido al vómito y diarrea que presentaba. No respondía a las 11:15 a.m. Tenía una supuesta afección cardíaca, pero ninguna medicación. La familia niega el consumo de drogas ilícitas, pero si el uso de 'Spice'. Tuvo un consumo excesivo de alcohol la noche anterior y se desmayó 21:00-22:00.	Congestión en los pulmones. Hígado graso. El corazón tiene ligera cardiomegalia. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arteriosclerosis coronaria leve.	AM-2201: 2.8 ng/mL JWH-018: 0.11 ng/mL Monóxido de carbono : 4.3 mcg/mL Hierro: 74 mg/dL Cafeína: positiva Cotina: positiva	Drogas (toxicidad de CS)	Accidente
25 M	El ahora fallecido se encontró boca abajo en la cama, agarrando un encendedor en la mano izquierda. La última vez visto vivo fue a las 01:00 h, cuando el joven declaró que no se sentía bien e iría a la cama. Fue encontrado muerto ese mismo día a las 16:30 h. En la escena se encontró una pipa con material vegetal.	El joven era obeso con una posible apnea del sueño. Se encontró espuma en los orificios nasales externos. Tenía edema pulmonar	JWH-122: positivo JWH-250: 0.23 ng/mL AM-2201: 7.3 ng/mL	Efectos adversos de las drogas	Accidente
25 M	El ahora difunto fue encontrado por un familiar en el baño, tras no responde, después de vomitar el 3/27/12. En el hospital, desarrolló una lesión cerebral anóxica, y luego murió.	No proporcionado	JWH-122: positivo JWH-210: positivo AM-2201: 0.22 ng/mL	Lesión cerebral anóxica debido a la toxicidad de CS	Accidente
61 F	La mujer fue vista por última vez el 6/13/13 cuando se fue a la cama. El 6/14/13 su marido trató de despertarla y ella no respondía. Los paramédicos confirmaron su muerte.	No se realizó autopsia	XLR-11: positivo Etanol: 0,03% (m/v) Metoprolol: detectado Metoclopramida: trazas	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Natural

Tabla 16.

					<i>Continuación</i>
Edad y sexo	Historia del caso	Hallazgos de patología	Toxicología (sangre)	Causa de muerte	Manera de morir
55 M	El señor se encontró inconsciente y frío al tacto en el suelo del garaje. Fue visto por última vez a las 20:00 h, y se encontró en el garaje a las 00:37 h. Los paramédicos lo declarado muerto a las 00:47 h. Encontraron en el sitio cuatro paquetes que tenían material vegetal etiquetados como “no destinados al consumo humano”. El ahora difunto tenía un gran golpe en la parte posterior de la cabeza y una pequeña cantidad de sangre.	*Cardiopatía hipertensiva. *Lesiones fuertes contundentes en la cabeza. *Enfisema pulmonar. *Obesidad. *Hemangioma en el hígado.	AM-2201: 0.13 ng/mL Hydrocodona: <20 ng/mL	La cardiopatía hipertensiva. Lesiones por objetos contundentes en la cabeza. Toxicidad de CS.	Natural
29 M	El 3/10/12 el ahora fallecido presento sudoración profusa y vómitos. Se duchó cinco veces. Fue visto por última vez por su novia de las 22:30 a las 23:00 h el 3/10/12. El 3/11/12 fue encontrado boca abajo en el suelo del garaje a las 06:38 h. Los paramédicos llegaron y confirmaron la muerte a 06:47 h. Se encontró en la escena: paquetes de CS etiquetados como “Game Over” y “ <i>Hammer Head</i> ”, dos tubos de vidrio y marihuana.	Enfermedad de la arteria coronaria. Múltiples heridas punzantes a pie	JWH-122: positivo	Isquemia miocárdica aguda. Enfermedad de la arteria coronaria	Natural
52 M	El ahora difunto vivía un estilo de vida transitoria. El 28/11/13 el hombre estaba cruzando la calle y fue golpeado por dos vehículos. Los paramédicos no pudieron resucitarlo	No se realizó autopsia	JWH-018: 0,28 ng/ml Clordiazepóxido Nordiazepam, Norlordiacepóxido, Demoxepam y Oxazepam: detectados	Múltiples lesiones por objetos	Accidente
15 F	Pasajera en un accidente automovilístico. La policía recuperó las drogas del vehículo.		XLR-11: positivo	Múltiples heridas	Accidente
30 F	Se quejó de dolor torácico a las 10:00 pm y llamó emergencias a las 2:00 a.m. Se le reanimo sin éxito. La hora de la muerte fue a las 4:16 a.m.	Oclusión completa de la arteria coronaria descendente anterior izquierda con trombo	XLR-11: positivo Lorazepam: 28 ng/mL Cotina: positivo Lidocaína: positivo	Infarto agudo de miocardio por trombosis coronaria	Natural

Tabla 16.

					<i>Continuación</i>
Edad y sexo	Historia del caso	Hallazgos de patología	Toxicología (sangre)	Causa de muerte	Manera de morir
31 F	La ahora fallecida consumió un "brownie" con un amigo. 45 minutos más tarde sintió efectos muy fuertes y llamo a su marido para que volviera a casa y la ayudaría. Ella fue descrita como somnolienta y ojos en blanco. Un par de horas más tarde se acercó a la escalera y cayó. En el hospital se encontró que tenía un traumatismo grave y murió 9 días más tarde.	Hematoma subdural. Fractura de pelvis. Laceración hepática. Fracturas faciales y una fractura de codo.	JWH-175: 105 ng/mL MDEA: 217 ng/mL MDA: 111 ng/mL	Lesiones traumáticas múltiples. Intoxicación aguda por drogas	Accidente
58 M	Fue transportado al hospital y le dijo a los paramédicos que había fumado recientemente K2. El ahora difunto entró en una convulsión y murió a las 4:33 p.m. Tuvo infarto al miocardio que duró varias horas.	Enfermedad cardiovascular aterosclerótica e hipertrofia cardíaca.	JWH-210: positivo	Infarto agudo al miocardio debido a una trombosis de la arteria coronaria	Natural

Nota: F= femenino, M= masculino.

Tabla tomada y modificada de "Synthetic cannabinoid drug use as a cause or contributory cause of death", Labay, 2016

Los sujetos se trataron de 6 mujeres entre 15 y 61 años y 19 hombres entre 15 y 58 años, y solo en un caso la edad no se especificó. Ocho CS diferentes fueron identificados en todos las muertes, siendo el AM-2201 el CS con mayor frecuencia, seguidos de compuestos de la serie JWH y XLR-11. En nueve se encontró el consumo de otras drogas incluyendo cannabis (n=6), heroína (n=1), metafetaminas (n=1) y 3,4-metilendioxi-etilamfetamina y 3,4-metilendioxi-anfetamina (n=1). En trece expedientes las detecciones en los fallecidos muestran que los CS están asociados a la causa de muerte, en cambio los primeros dos la muerte se asocia al delirio agitado o excitación, después de la utilización de los procedimientos de inmovilización tras la detección, y en los demás se atribuyó a accidentes, enfermedad cardíaca y/o una condición cardíaca. La forma de morir se clasificó en la mayoría como accidentes (n =14) y muertes naturales (n =7). En el

caso, donde el individuo murió en un accidente automovilístico, no sé determinó con exactitud cómo contribuyó el CS a la muerte.

Las muertes que se detallan en este estudio muestran que el uso de CS se asocia con resultados letales. Su papel, sin embargo, en lo que se refiere a la causa y forma de muerte no se ha definido claramente. La evaluación de los casos revela los factores de riesgo a lo que se exponen las personas tras el consumo de estos compuestos, incluyendo comportamientos como delirio y excitación que pueden conducir a un trauma o accidentes, el consumo excesivo de otras drogas y la complicación de enfermedades cardiopulmonares preexistentes.

2.4.5.12 Posible tratamiento clínico

Debido a la frecuencia en el uso de las CS en adolescentes y adultos jóvenes, y las graves consecuencias de su consumo, es imperativo que los pediatras y otros médicos se informen en la identificación, evaluación y tratamiento de los jóvenes que están utilizando estas sustancias. Lo primero que se les recomienda en caso de una posible intoxicación por CS es realizar una historia clínica completa. De manera general, las manifestaciones presentadas en las personas intoxicadas se deben mantener en constante observación acompañados de una terapia de apoyo (Castellanos & Gralnik, 2016).

Se recomienda llevar a cabo el monitoreo de todos los signos vitales y realizar exámenes de diagnóstico rutinario, tales como un panel metabólico básico (niveles de glucosa, concentraciones séricas de electrolitos, pruebas de funcionamiento renal y hepático), una biometría hemática, monitoreo cardiaco (marcadores cardíacos) y la realización de un ECG, éste podría ser útil en pacientes con taquicardia para dar algún indicio de la presentación de convulsión. En el monitoreo cardiaco también se puede emplear oximetría de pulso. Además se sugiere llevar a cabo evaluaciones neurológicas frecuentes (Gurney et al., 2014) (Debruyne & Le Boisselier, 2015).

Por otro lado los exámenes toxicológicos en sangre, orina u otro fluido corporal por lo general no detectan la presencia de CS, pero su realización podría ser útil para

detectar otras sustancias que el individuo podría haber ingerido. Es importante considerar que si el paciente presenta efectos producidos por la inhalación del cannabis, pero su examen toxicológico es negativo para esta droga los médicos deben sospechar el posible consumo de CS (Gurney et al., 2014) (Debruyne & Le Boisselier, 2015).

Debido a los diferentes perfiles clínicos presentados por los individuos ingresados al hospital tras el consumo de estos compuestos, no existe un tratamiento clínico específico, antídoto o algún medicamento aprobado por las autoridades sanitarias que alivie los efectos presentados. En algunos casos la recuperación de electrolitos mediante una hidratación intravenosa y el monitoreo de signos vitales pueden ser suficientes para los jóvenes que presenten signos y síntomas de intoxicación leve a moderada. Los pacientes que presentan síntomas de ansiedad, pánico, agitación y excitación se les puede administrar benzodiazepinas, siendo el lorazepam, administrado vía intravenosa o intramuscular, la más utilizada por los médicos (Kemp et al., 2015) (Mills et al., 2015) (Simmons et al., 2011).

Por otro lado los pacientes que presentan síntomas como psicosis es recomendable administrar algún antipsicótico (Castellanos & Gralnik, 2016). Así, la duración del tratamiento para la intoxicación por CS, ya sea como paciente interno o residencial, depende de la gravedad de los efectos, la utilización y/o la adicción, y puede variar de un paciente a otro.

2.5 Tendencias en el estudio de cannabinoides sintéticos

2.5.1 Caracterización toxicológica

2.5.2 Afinidad y eficacia

La toxicidad de los CS comparada con el Δ^9 -THC aún no está bien definida, sin embargo, los efectos adversos asociados al consumo de estos productos se pueden explicar mediante varios mecanismos postulados (Zhao et al., 2015). En primer lugar algunos hallazgos toxicológicos muestran que las propiedades agonistas de

ambos compuestos son claras, mientras el Δ^9 -THC es un agonista parcial del receptor CB₁, los CS son agonistas completos de los receptores CB₁ y CB₂ (Fantegrossi, Moran, Radomska-Pandya, & Prather, 2014). Estos conceptos constituyen una base muy útil para la caracterización de los efectos farmacológicos (Rang & Dale, 2014) de los fármacos.

La tendencia de un fármaco a unirse a los receptores depende de su afinidad, mientras que la tendencia a activarlos una vez que se une depende de su eficacia (Rang & Dale, 2014). Una de las técnicas que se reporta frecuentemente en la literatura de CS para medir afinidad de unión (K_i) de un ligando hacia su receptor específico es el ensayo de unión competitiva descrito por Compton y colaboradores (1993). El procedimiento implica la incubación de los receptores CB₁ y/o CB₂ aislados con una concentración de un agonista radiomarcado, habitualmente CP-55490. Al CS que se le quiere determinar la K_i se añade en concentraciones crecientes, permitiéndole competir con el radioligando por la unión en el receptor. Así a medida que aumenta la concentración de ligando no marcado, la cantidad de radioligando que se une al receptor disminuye. La concentración inhibitoria (CI_{50}) es la concentración del ligando no marcado necesaria para desplazar el 50% del ligando marcado, una vez que se determina CI_{50} para algún CS se puede calcular la K_i , utilizando la ecuación siguiente. $K_i = \frac{CI_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$;

Donde L es el CS evaluado y K_d la constante de disociación.

En la **Tabla 17** se muestra las afinidades de algunos CS reportados por Gurney y colaboradores (2014) obtenidas mediante el ensayo descrito anteriormente. En general la afinidad de unión de los CS a los receptores de cannabinoides detectados en los productos a base de hierbas es alta (valores bajos de K_i) comparados con la afinidad de unión del Δ^9 -THC a los receptores CB₁ y CB₂, 40.7 nM y 36 nM respectivamente (Castaneto et al., 2014).

Tabla 17.

Afinidad de unión de cannabinoides sintéticos determinada por el desplazamiento del agonista radioactivo CP 55, 940.

CS	K _i CB ₁ (nM)	K _i CB ₂ (nM)	CS	K _i CB ₁ (nM)	K _i CB ₂ (nM)
HU-210	0.061 ± 0.007	0.52±0.04	XLR-11	24±(4.6)	2.1 ±0.6
AM-694	0.08	1.44	JWH-306	25±1	82±11
ADB-	0.36	---	JWH-251	29±3	146±36
FUBINACA	0.46 ± 0.03	0.6 ± 0.01	UR-144	29±(0.9)	4.5±1.7
JWH-210	0.58 ± 0.07	0.69 ±0.02	JWH-251	29±3	146 ±36
CP55,940	0.69 ±0.5	1.2±1.2	JWH-237	38±10	106±2
JWH-122	1	2.6	Δ ⁹ -THC	41±2	36±10
AM-2201	1.20 ± 0.03	12.4 ± 2.23	JWH-200	42±5	---
JWH-081	1.9 ± 0.09	0.28±0.16	JWH-211	70±0.8	12±0.08
WIN 55212-2	2.20± 0.47	---	JWH-312	72±7	91±20
CP47,497	6.9	52	JWH-167	90±17	159±14
AM-411	8.0±0.9	7.0	JWH-303	117±10	138±12
JWH-203	8.4±1.8	20±2	JWH-205	124±23	180±9
JWH-249	8.9±1.8	38±24	JWH-208	179±7	570±127
JWH-073	9.0 ±5.0	2.9±2.6	JWH-206	389±25	498±37
JWH-018	9.80 ±2.00	5.55±2.00	JWH-313	422±19	365±92
JWH-019	11 ± 2	33±2	JWH-209	746±49	1353±270
JWH-250	13 ±1	25±1	JWH-248	1028±39	657±19
JWH-204	15±1.8	29±5	JWH-201	1064±21	444±14
JWH-305	17± 2	89±15	JWH-207	1598±134	3723±10
JWH-302	23 ± 2	39±3	JWH-202	1678±63	645±6
JWH-311					

Tabla tomada, traducida y modificada de Gurney y colaboradores, 2014. "Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs".

Aunque los CS y el Δ⁹-THC son agonistas de los receptores de CB, la capacidad de producir la respuesta biológica es diferente, ya que los primeros son agonistas puros y tienen una gran eficacia en el receptor, la cual permite desarrollar una respuesta máxima o efectos máximos. Por otro lado el Δ⁹-THC al ser un agonista parcial, posee una eficacia intermedia y solo puede originar efectos submáximos (Rang & Dale, 2014).

La K_i solo representa la interacción de unión del ligando con el receptor, por lo que es necesario realizar ensayos, *in vitro* o *in vivo*, que evalúen la actividad intrínseca (Castaneto et al., 2014). El receptor de cannabinoides es un receptor acoplado a proteína G. La proteína G consta de tres subunidades (αβγ). El acoplamiento de la subunidad α a un receptor ocupado por un agonista hace que GPD unido se intercambie por GTP intracelular, generando un complejo α-GTP que se disocia del receptor y del dímero βγ e interactúa con la enzima adenilato ciclasa, inhibiendo la

producción de AMPc (Bertram G, 2013). Según lo anterior, el uso de GTPγS o [³⁵S]GTPγS, un análogo de GTP marcado con azufre radioactivo, permite la medición de la activación del receptor. En este ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS se utiliza WIN 55.212-2, un agonista total del receptor CB₁.

En la **Tabla 18** se resumen algunos resultados obtenidos mediante este ensayo. Los resultados están dados en las respuestas máximas que pueden producir los CS (Emáx) y la concentración para originar la mitad de la respuesta máxima (CE₅₀). La actividad del receptor CB₂ se evaluó de una manera similar pero usando el compuesto [³H]CP-55940 como agonista total que activa al receptor.

Tabla 18.
Ensayo de unión a [³⁵S]GTPγS.

CS	CB ₁		CB ₂		Ref
	CE ₅₀ (nM)	Emax (%)	CE ₅₀ (nM)	Emax (%)	
JWH-251	29.0 ± 5.5	97.6 ± 1.5	8.3 ± 0.8	47.0 ± 2.4	(Huffman et al., 2005)
JWH-308	29.3 ± 0.8	91.5 ± 2.9	24.4 ± 6.9	33.5 ± 2.9	
UR-144	95 ± (20)		334 ± 170		(Wiley et al., 2013)
XLR-11	159 ± (38)		145 ± 74		
JWH-210	20.4	148			(Nakajima et al., 2011)
AM-210	24.4	119			
JWH-122	32.9	129			
JWH-018	36	111			
AM-694	52.8	63			
JWH-019	98.9	89			
RCS-4	199	72			

Tabla tomada, traducida y modificada de "Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs.", Gurney y colaboradores, 2014.

2.6.1.2 Metabolitos activos

Otra posible explicación en el aumento de la gravedad y frecuencia de los efectos adversos de los CS se pueden explicar, en parte, por la generación de metabolitos biológicamente activos que pueden prolongar o intensificar la activación del receptor CB₁ (Chimalakonda, Seely, Bratton, Brents, Moran, Endres, James, Hollenberg, Prather, Radomska-Pandya, et al., 2012). Se han realizado estudios *in vitro* con estos compuestos con el propósito de determinar algunas propiedades inherentes

de los metabolitos y de los CS sin biotransformar, incluyendo afinidad y actividad intrínseca. En el 2011, Brents y colaboradores (2011) realizaron un estudio utilizando estándares auténticos y demostraron que los humanos excretaron cuatro (M2, M3, M5: hidroxilados y M6 carboxilado) de los seis metabolitos utilizados en el estudio en niveles que iban de 12-83 ng/mL. En la **Figura 22** se muestran las estructuras de JWH-018 y los metabolitos utilizados en el ensayo.

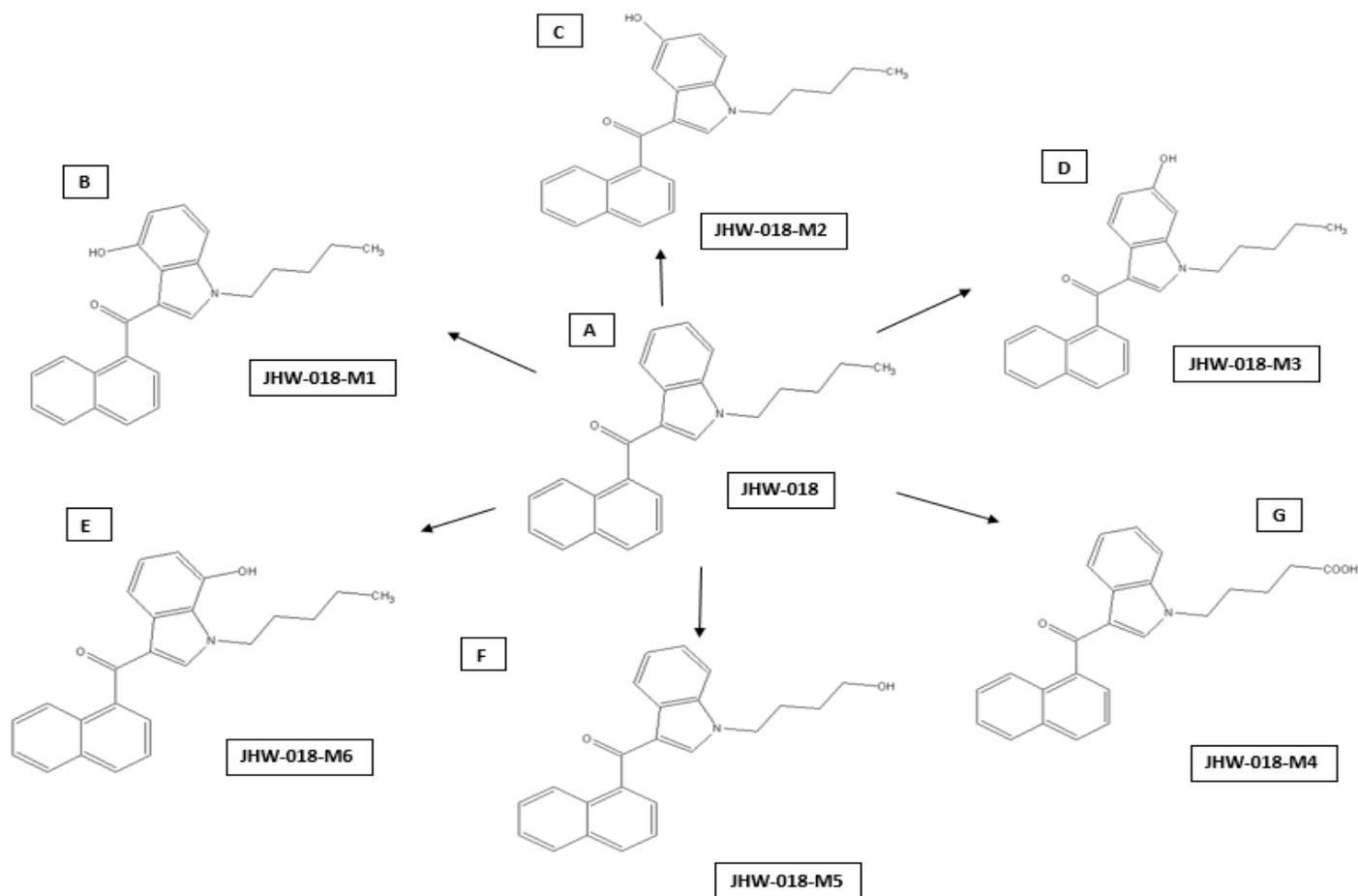


Figura 22. Estructura química de JWH-018, sus cinco metabolitos hidroxilados y un metabolito carboxilado. A. JWH-018 [(1-pentil-1H-indol-3-il) metanona -1-naftalenil-]; B. JWH-018-M1 [(4-hidroxi-1-pentil-1H-indol-3-il) (naftalen-1-il) metanona]; C. JWH018-M2 [(5-hidroxi-1-pentil-1H-indol-3-il) (naftalen-1-il) metanona]; D. JWH-018-M3 [(6-hidroxi-1-pentil-1H -indol-3-il) (naftalen-1-il) metanona]; E. JWH-018-M4 [(7-hidroxi-1-pentil-1H-indol-3-il) naftalen-1-il) metanona]; F. JWH-018-M5 [(1-(5-hidroxipentil)-1H-indol-3-il) (naftalen-1-il) metanona] G. JWH-018-M6 [5-(3-(1-naftoilo) ácido pentanoico -1H-indol-1-il)].

En este estudio, JWH-018 y sus metabolitos fueron examinados, primero en homogenizados de cerebro de ratón que contenían receptores CB₁, para evaluar la afinidad realizando el ensayo de unión competitiva. Las K_i se encontraron en un rango de 2-30 nM y en un orden de JWH-018 = M1 > M2 > Δ⁹-THC = M3 = M4 = M5 >>M6. El metabolito M1 conservó la afinidad por el receptor CB₁ (2.6±0.3 nM), como el CS sin biotransformar (1.2± 0.3 nM), mientras que el metabolito carboxilado (M6) no se unió al receptor. Es importante señalar que JWH-018 y M1 se unen al receptor CB₁, 10 veces con mayor afinidad que el Δ⁹-THC (15±4.5 nM). Todos los demás compuestos examinados (excepto M6) se unieron con afinidad equivalente a la de Δ⁹-THC.

Después, empleando el ensayo de unión [³⁵S]GTPγS, caracterizaron la actividad intrínseca de este CS y sus metabolitos en el receptor CB₁, evaluando la capacidad de activar proteínas G. Se obtuvo como resultado que JWH-018 y algunos de su metabolitos (M1-M5), actúan como agonistas parciales (M1, M4) y los demás (JWH-018, M2, M3, M5) como agonistas totales de los receptores CB₁.

En el 2012, los mismos autores (Lisa K. Brents et al., 2012) realizaron los mismos estudios de unión competitiva y ensayos de activación de proteínas G, pero ahora con JWH-073 y sus metabolitos. Obteniendo como resultado que los metabolitos M1, M4 y M5 conservan una afinidad por el receptor CB₁ en una concentración nanomolar (nM), mientras que M3 mostró una afinidad en una concentración micromolar (μM) y M6 (metabolito monocarboxilado), al igual que el metabolito M6 de JWH-18, no se unió al receptor CB₁. El JWH-073 muestra una actividad intrínseca por el receptor CB₁ equivalente a CP-55940, mientras que M1, M3, M5 actúan como agonistas parciales y M4 muestra poca actividad intrínseca. En la **Figura 23** se muestran los metabolitos principales de este CS.

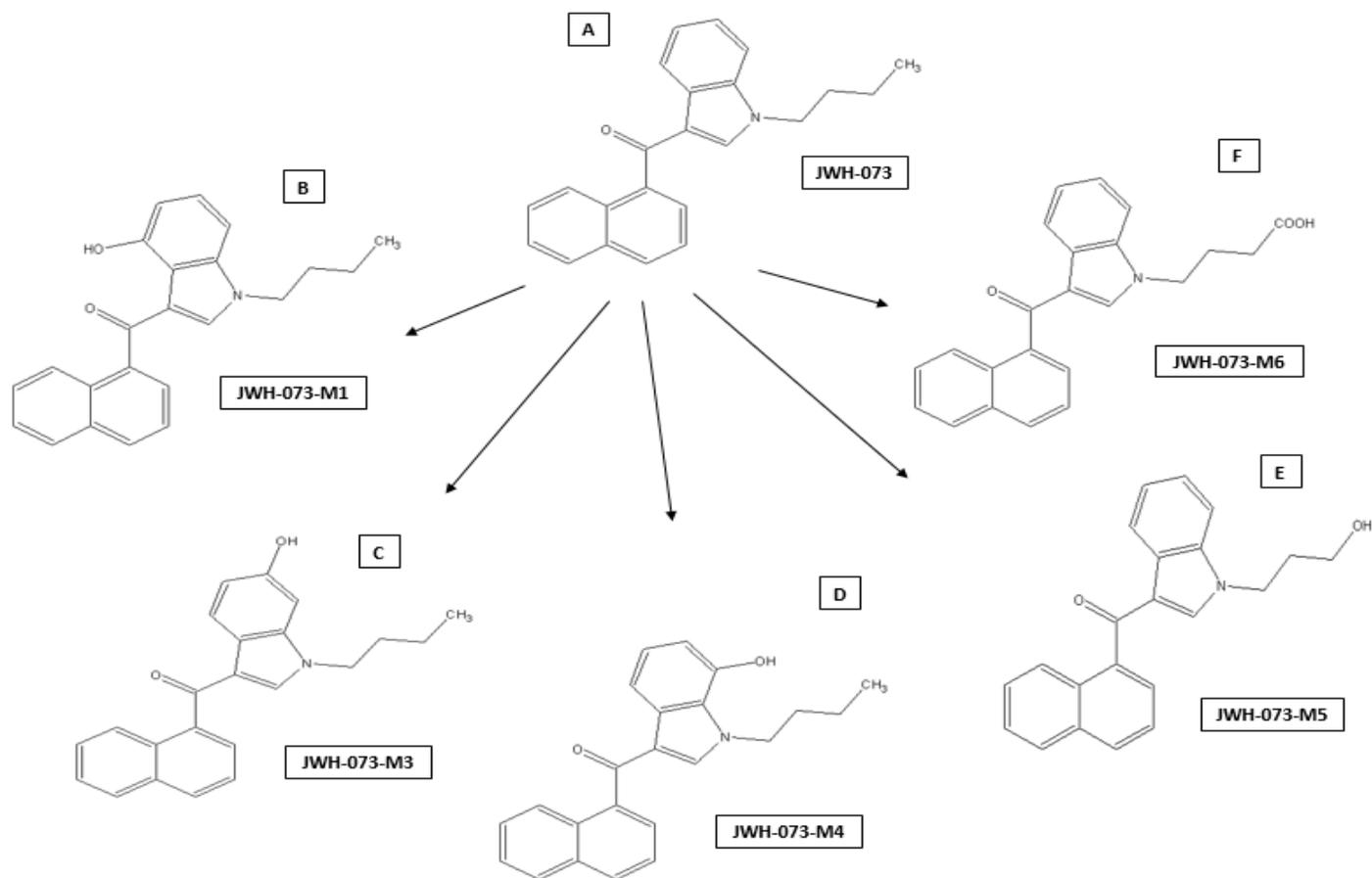


Figura 23. Estructura química de JWH-073, sus cuatro metabolitos hidroxilados y un metabolito carboxilado. A. Estructura química de JWH-073 [(1-butil-1H-indol-3-il) -1-naftalenil-metanona]; B. JWH-073-M1 [(1-butil-4-hidroxi-1H-indol-3-il) (naftalen-1-il-metanona)]; C. JWH-073-M3 [(1-butil-6-hidroxi-1H-indol-3-il) (naftalen-1-il-metanona)]; D. JWH-073-M4 [(1-butil-7-hidroxi-1H-indol-3-il) (naftalen-1-il-metanona)]; E. JWH-073-M5 [1-(4-hidroxi-butil-1H-indol-3-il) (naftalen-1-il)-metanona]; F. JWH-073-M6 ([4-(3-(1-naftoilo)-1H-indol-1-il)-1-ácido butanoico]), examinados para afinidad y actividad en el receptor CB₁.

Por su cuenta Rajasekaran, Brents, Franks, Moran y Prather (2013) realizaron el primer estudio *in vitro* para evaluar la afinidad y la actividad intrínseca de estos dos CS y de algunos metabolitos hidroxilados, pero esta vez sobre el receptor CB₂, expresados de forma estable en células de ovario de hámster chino. Ambos CS actuaron con agonistas totales del receptor CB₂ y algunos metabolitos hidroxilados de JWH-018 y JWH-073 examinados mostraron un rango de actividad intrínseca sobre los receptores CB₂, actuando como agonistas totales o parciales.

Además se encontró que la mayoría de estos metabolitos hidroxilados y ambos CS tienen una gran afinidad en concentraciones nanomolar por el receptor CB₂. A estas concentraciones se puede activar al receptor acoplado a proteína G y se inhibe la actividad de la adenilato ciclasa. En específico se determinó que JWH-073-M5, metabolito principal de JWH-073, se une al receptor CB₂ con una afinidad 10 veces menor que el CS sin biotransformación, sin embargo, este metabolito conserva sorprendentemente la potencia para la regulación de la actividad del adenilato ciclasa de forma similar que JWH-073. Curiosamente, el metabolito monohidroxilado (M5) de ambos, JWH-018 y JWH-073, son los principales metabolitos conjugados y excretados en la orina humana después del uso de los compuestos originales.

2.6.1.3 Citotoxicidad

Una tercera explicación de la gravedad de los efectos de estos productos es debido a algunas propiedades toxicológicas que se han estudiado. Algunas investigaciones evaluaron la citotoxicidad y genotoxicidad de cinco CS, incluyendo a JWH-018 y JWH-073, en líneas celulares humanas. Obteniendo como resultados que estos CS inducen daño a las membranas celulares bucales (TR146) y a células derivadas de mama (MCF-7) a concentraciones de 75 a 100 mM. Sin embargo, no se observó citotoxicidad en otros ensayos, tales como daño mitocondrial, daño en la síntesis de proteínas o las actividades lisosomales. En cuanto al daño genotóxico se concluyó en el estudio que se requería más trabajo experimental para averiguar si el daño del ADN se lleva a cabo en los usuarios de estos productos (Koller, Zlabinger, Auwärter, Fuchs, & Knasmueller, 2013).

La citotoxicidad de otros CS, tales como, CP-55,940; CP-47,497; CP-47,497-C8; HU-210, JWH-210, AM-2201, MAM-2201, incluyendo JWH-018, también se evaluó sobre las células neuronales de ratón. Estos CS indujeron citotoxicidad en los cultivos de cerebro de una manera dependiente de la concentración, mediada por el receptor CB₁, pero no por el receptor CB₂. Este estudio también sugiere que las cascadas de caspasas pueden desempeñar un papel importante en la apoptosis inducida por los CS (Tomiyama & Funada, 2014).

Con estos antecedentes Couceiro, Sultan, Duranovic, Bell y Quintas (2014) realizaron una investigación sobre los efectos de JWH-108 y sus metabolitos en líneas celulares derivadas de ser humano, con el propósito de explorar el impacto toxicológico de estas sustancias. Los investigadores utilizaron la línea celular de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) y la línea celular de riñón humano (HEK-293T), las cuales fueron expuestas a JWH-018 y a su metabolito, JWH-018-N- (3-hidroxipentil). La toxicidad fue evaluada mediante el ensayo de MTT, LDH y una tinción con anexina V / yoduro de propidio.

Las líneas celulares HEK293T y SH-SY5Y fueron sembradas, en placas de 96 pocillos, a una densidad celular de 9×10^{-3} y 3×10^{-4} por pocillo, respectivamente, Las células fueron expuestas a diferentes concentraciones de las especies químicas durante 24 h. Después de la exposición a JWH-018 o su metabolito, el medio de cultivo se retiró de cada pocillo y se lavaron con más medio. Las células fueron expuestas al reactivo MTT (0,5 mg/ml) durante dos horas y media a 37°C. La densidad óptica se registró a 595 nm en un lector de micro placa. A la par se realizó un control positivo (Triton X-100 al 100%) y un control negativo (DMSO 0.2%, vehículo, considerando a este como el 100% de viabilidad celular).

El ensayo de LDH consistió en separar el medio de cultivo de las células tratadas, después de la incubación. Este sobrenadante fue incubado con un *Kit* apropiado para la determinación, durante el tiempo y en las condiciones especificadas por el fabricante. La intensidad del color formado en el ensayo se midió a una longitud de onda de 490 nm y fue proporcional a la actividad de LDH. También se expresaron los resultados en porcentaje con respecto a un control.

Los resultados mostraron que el JWH-018 no causó una disminución significativa de la viabilidad celular en ninguna de las dos líneas celulares, en el intervalo de concentraciones utilizadas. Estos resultados concuerdan con el ensayo de LDH realizado, en presencia de JWH-018. Se detecta actividad de la enzima hasta una concentración de 50 mM del CS en ambas líneas celulares. En contraste, el metabolito JWH-018-N-(3-hidroxipentil) mostró una disminución de la viabilidad

celular, en la línea celular HEK293T, a partir de una concentración de 25 μM y aumentando la inhibición hasta una concentración de 100 μM .

Para la línea celular SH-SY5Y se muestra una tendencia similar con una disminución en el crecimiento celular a partir de 50 mM del metabolito. De acuerdo con el ensayo de LDH, cuando ambas líneas celulares se trataron con concentraciones bajas de JWH-018 N- (3-hidroxipentil), los niveles de LDH se mantuvieron similares a los del control. Sin embargo, tras la exposición a 25 mM o 50 mM de JWH-018 N- (3 hidroxipentil) se detectó un aumento de la cantidad de LDH, en comparación con el control, lo que indica la citotoxicidad del compuesto. En la comparación de los resultados de Anexina V/PI con los ensayos MTT y LDH de SH-SY5Y y HEK293T en presencia del metabolito, la muerte celular que se está produciendo se asocia a una muerte por necrosis.

Por otro lado, Seely y colaboradores (2012) presentan algunos resultados de investigaciones respecto a la capacidad de los CS de inhibir el crecimiento tumoral y la metástasis de cáncer de mama (Qamri et al., 2009) y el crecimiento de la línea celular PC-3 (células de cáncer de próstata humano) (Guindon & Hohmann, 2011), e interactuar con el receptor de quimiocinas CXCR4 para modular el crecimiento del cáncer de mama y la invasión (Nasser et al., 2011).

2.6.1.4 Interacción fármaco-fármaco

Es conocido que los productos *Spice* y mezclas a base de hierbas varían en el contenido vegetal, especialmente en la dosis y las combinaciones de CS agregados. Además existen algunas impurezas dentro de estos productos y por su fuera poco se ha reportado que éstos también contienen otras sustancias psicoactivas. Según los foros de internet, los usuarios sugieren a otros usar estos productos, acompañados de otras sustancias nocivas tales como marihuana, tabaco y alcohol. En este sentido, se puede pensar que las impurezas o las interacciones fármaco-fármaco que se pueden generar en el momento de ser consumidas, ya sean solas o acompañadas de otras drogas, pueden contribuir a la toxicidad de estos productos, dando un cuarto posible mecanismo (Mustata et al., 2009).

Debido a lo anterior, Ginsburg, McMahon, Sanchez, & Javors (2012) determinaron la pureza relativa de tres productos, usando HPLC con detección ultravioleta y estándares validados. Los estándares utilizados en esta investigación se trataron de JWH-018 y JWH-073 (98% de pureza) que fueron obtenidos de *Cayman Chemical Company* y de Sigma-Aldrich (JWH-018). También se obtuvo tres fuentes más de JWH-018 en línea: *jwh018supplier.com* [Fuente No.1]; *researchchemicalsupplier.com* [Fuente No.2]; e *IU Chem Holding Co* [Fuente No.3]. Tanto *jwh018supplier.com* y *researchchemicalsupplier.com* pretenden ser empresas de productos sintetizados en los EUA. Estas fuentes se ordenaron en línea, sin requisito de edad mínima o limitaciones en la cantidad comprada.

Cada muestra en polvo se caracterizó en términos de color, textura y olor. En la **Tabla 19** se muestran las características físicas obtenidas de las muestras. El color variaba de blanco (JWH-018 de Sigma) hasta el café oscuro (JWH-018 de la Fuente No.2). La textura varió de un polvo fino (JWH-018 de la Fuente No 3) hasta un polvo grueso (JWH-018 de Sigma), de resina (JWH-018 de la Fuente No. 2) a un gel (JWH-018 de la Fuente No.3). El olor a naftalina estuvo presente en las Fuentes No.2 y No.3. Posteriormente, una cantidad de cada muestra se disolvió en metanol y a continuación se evaporó el disolvente dando como resultados una apariencia, textura y olor similar a las características iniciales.

Tabla 19.
Características físicas de las diferentes muestras analizadas.

CS	Fuente	Textura	Color	Olor	Pureza
	<i>jwh018supplier.com</i>	Resina/plástico	Café oscuro	Naftalina	91.4%
	<i>researchchemicalsupplier.com</i>	Polvo fino	Café claro	Naftalina	84.7%
JWH-018	<i>IU Chem Holding Co</i>	Gel pegajoso	Amarillo brillante	Sin olor	75.6%
	Sigma-Aldrich	Polvo grueso	Blanco	Ligeramente a químico	>98.0%
	<i>Cayman Chemical</i>	Solución	N/A	N/A	
JWH-073	<i>researchchemicalsupplier.com</i>	Polvo fino	Café claro	Naftalina	96.5%
	<i>Cayman Chemical</i>	Polvo fino	Blanco	Sin olor	98.0%

Tabla toma y traducida de "Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use", Ginsburg y colaboradores, 2015

En la investigación se utilizaron seis cannabinoides distintos, RCS-4, JWH-250, JWH-073, JWH-018, JWH-081 y Δ^9 -THC, para producir un cromatograma de referencia y ser comparado en el análisis cromatográfico de las diferentes fuentes estudiadas. Estas fuentes fueron inyectadas al aparato, en una fase móvil 65% (v/v) de acetonitrilo, para evaluar la presencia de sustancias distintas (contaminantes). Los cromatogramas de estas inyecciones mostraron un único pico que indicaba que los preparados a partir de todas las fuentes eran esencialmente puros.

El porcentaje de pureza fue similar para JWH-018 de las tres fuentes obtenidas en línea, que iban de 75,3% a 91,4%. El porcentaje de pureza de JWH-073 de la Fuente No.2 fue de aproximadamente 100%. El principal hallazgo de este estudio fue que los productos que contienen JWH-018 y JWH-073 de varios minoristas en línea son de alta pureza a pesar de las diferencias físicas entre las muestras. Por lo que se concluye que es poco probable que los eventos adversos, tras el consumo de los preparados con CS, se deban a las impurezas o residuos del proceso de elaboración y muy probablemente se deben CS o interacciones fármaco-fármaco con otras sustancias psicoactivas, contenidas en el material vegetal de estos productos.

Brents, Zimmerman, Saffell, Prather y Fantegrossi, (2013) realizaron el primer estudio para caracterizar las interacciones fármaco-fármaco, en diferentes relaciones de dosis de los CS JWH-018 y JWH-073. Estas interacciones se evaluaron en modelos *in vivo*, incluyendo: 1) el ensayo de inmersión de cola de ratón en agua caliente para evaluar la analgesia. 2) se tomó la temperatura rectal para evaluar la hipotermia producida por la actividad agonista de los CS. 3) se evaluó el efecto de los CS en la interrupción de tareas midiendo la respuesta de recompensa (comida) en ratones. Además, para dilucidar los posibles mecanismos celulares que subyacen a estos efectos *in vivo*, se analizaron las interacciones fármaco-fármaco de JWH-018 y JWH-073 en dos ensayos *in vitro*: unión al receptor por competencia y la inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa mediada por el receptor CB₁.

Como resultado se obtuvo que los CS aumentaron el tiempo de latencia para retirar la cola del agua a 55°C, de manera dependiente a la dosis, lo que indica que ambos CS producen analgesia. Las relaciones de dosis de 1:1 y 2:3 JWH-018:JWH-073 producen efectos analgésicos aditivos y sinérgicos respectivamente. Una combinación de JWH-018 y JWH-073 produce efectos aditivos de hipotermia. Ambos CS bajaron fuertemente de la temperatura corporal. Estos dos fármacos combinados en una relación de dosis constantes de 1:1 y 2:3 fueron aditivos en la producción de la hipotermia. Mientras que una relación de dosis 1:3 de JWH-018:JWH-073 produjo la supresión sub-aditiva en la respuesta de recompensa.

Las interacciones fármaco-fármaco *in vitro*, se obtuvo como resultado que JWH-018 y JWH-073 desplazaron por completo a [3H] CP-55940 del receptor CB₁ con alta afinidad y una relación de dosis constante de 1:10 y 1:5 produjo un efecto de sinergia. La combinación de estos CS en una proporción de concentración 1:5 constante produjo una inhibición aditiva de la actividad de la adenilato ciclasa. Es importante destacar que la sinergia en el ensayo de competición de unión al receptor sugiere múltiples sitios de unión al receptor.

Estos resultados indican que las interacciones fármaco-fármaco entre JWH-018 y JWH-073 pueden aumentar la potencia relativa de los efectos producidos por los CS consumidos individualmente. Especulativamente, estas interacciones pueden traer ventajas para los usuarios, en cuanto a lo económico, debido a que se reduce la cantidad de producto consumido con dos o más CS, para producir los mismos efectos que solo uno. Sin embargo, las ventajas de una potenciación entre CS aumenta también su toxicidad y puede ser perjudicial para los jóvenes que consumen estas drogas con otro tipo de sustancias nocivas, por lo que el estudio anterior es la base de la evaluación toxicológica de la coadministración de CS con otras sustancias, tales como alcohol, medicamentos no prescritos, bebidas energizantes, tabaco, entre otras.

2.6 Técnicas de detección

La popularidad de los CS en parte se debe a que no se han establecido métodos estandarizados para su detección en fluidos corporales tras su consumo y, por lo tanto, es difícil determinar si recientemente o a largo plazo algún individuo ha consumido estos compuestos. Por otro lado, la presencia en muchos casos de algunas sustancias no psicoactivas, como la vitamina E, podría enmascarar la presencia de estos principios activos contenidos en los productos *Spice* o en preparaciones herbales similares. Además, la falta de material de referencia analítico para identificar estos CS son algunas de las que se presentan y que han frenado a los toxicólogos forenses a estandarizar una metodología apropiada para la detección de estos productos (Mustata et al., 2009)

2.6.1 Muestras a base de hierbas.

Debido a que los CS son rociados en el material vegetal de los productos *Spice* y similares, contienen una gran cantidad de éstos. Sin embargo, son las matrices más complejas para analizar (Mustata et al., 2009) ya que el tipo de hierbas y los CS rociados difieren de producto a producto. La estrategia de análisis de estas mezclas es diferente en comparación con otras drogas, tales como el cannabis, la heroína, la cocaína y los estimulantes de tipo anfetamínico (UNODC, 2014). En la **Tabla 20** se resumen algunos aspectos importantes que se deben considerar para el análisis de muestras a base de hierbas.

Tabla 20.

Aspectos importantes que se deben tomar en consideración para el análisis de muestras a base de hierbas.

Aspecto	Consideración
Muestreo	<ul style="list-style-type: none">• Los productos a base de hierbas podrían agruparse con arreglo a las marcas comerciales y a su embalaje o envase para el muestreo. Sin embargo, dentro un mismo grupo puede haber contenidos diferentes.• Los paquetes o envases tendrían que abrirse para la inspección visual de la materia vegetal.
Homogeneidad	<ul style="list-style-type: none">• La distribución puede no ser homogénea, según el método que se haya empleado para aplicar los CS a la materia vegetal.• Para el análisis cuantitativo se requiere una homogeneización o estrategia de muestreo eficaz.

Tabla 20.

Continuación.

Aspecto	Consideración
Extracción	<ul style="list-style-type: none"> • Para el análisis cromatográfico podrían utilizarse procedimientos de extracción sencillos, ya que las sustancias activas están normalmente adheridas a la superficie del material vegetal.
Sensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Se requieren métodos sensibles porque los cannabinoides sintéticos están presentes en concentraciones bajas (normalmente de 1 a 30 mg/g) y puede haber interferencias de la matriz. • Los ensayos presuntivos tales como las pruebas colorimétricas no son apropiados.
Variedad de cannabinoides sintéticos.	<ul style="list-style-type: none"> • El número y el tipo de sustancias varían considerablemente de una muestra a otra. • Las bibliotecas espectrales de referencia deberían actualizarse constantemente para que incluyan la gran variedad de sustancias disponibles. • La disponibilidad de muestras de referencia puede ser un problema, ya que no será posible conseguir todos los tipos de CS.

Tabla tomada y modificada de “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados”, UNODC, 2014.

La preparación de muestras de los productos herbales parece ser rápida y fácil, pero se debe tener una precaución para tener una muestra representativa. El procedimiento principal se basa en la extracción de los CS con disolventes orgánicos, como el etanol, metanol, cloroformo, diclorometano, hexano/acetato de etilo o extracción ácido-base. La eficiencia de la recuperación puede mejorarse aumentando el número de extracciones realizadas. Puede emplearse también la extracción Soxhlet, aunque esta técnica puede ser demasiado compleja para el uso de rutina en los laboratorios forenses. Después de la extracción el residuo se reconstituye normalmente con metanol, acetato de etilo o fase móvil y se introduce en el sistema de CL o CG (Znalezniona et al., 2015) (UNODC, 2014)

2.6.2 Muestras biológicas.

Entre las matrices biológicas para el análisis de detección de CS intactos se encuentran sangre completa, suero, plasma, cabello y saliva. La orina, por su lado, es la matriz donde se detectan los CS biotransformados y es la preferida para el análisis toxicológico. Sin embargo, la matriz es compleja y su análisis requiere el conocimiento de los metabolitos de estas drogas, que están todavía bajo investigación. El procedimiento habitual para la preparación de muestras de orina

requiere la hidrólisis con ácidos fuertes, bases o enzimas antes de la extracción. Posteriormente, los CS se extraen de la muestra con disolventes orgánicos y éstos son evaporados a presión reducida una vez terminada la extracción, por último estas especies químicas son reconstituidos con un poco de disolvente orgánico o con fase móvil para ser analizadas en los sistemas de cromatografía de líquidos o gases (Znaleziona et al., 2015).

Para llevar a cabo un análisis fiable, la estabilidad de las muestras y las condiciones para su almacenamiento óptimo tienen que ser conocidas. Las condiciones de almacenamiento que permiten la estabilidad de las muestras varían de estudio a estudio. Algunas muestras son estables a temperatura ambiente, a 4°C, a -20°C y bajo ciclos de congelación-descongelación. Las muestras de suero, saliva y de orina, utilizadas como matrices analíticas, deben de mantenerse en refrigeración. El análisis de las muestras de cabello debe hacerse en las primeras 6 h después de la toma de muestra (Znaleziona et al., 2015).

En particular, la detección de CS en muestras biológicas es un reto en dos aspectos: en primer lugar, las dosis y concentraciones en el cuerpo son bajas debido a la alta potencia y lipoficidad de estos compuestos. Además, las ventanas de detección en sangre por el consumo agudo son cortas, aunque el uso crónico puede producir ventanas de detección más largas debido a la acumulación en los tejidos grasos. En segundo lugar, los mejores objetivos son metabolitos urinarios, y no el compuesto original, debido a que se metaboliza extensamente (Teske et al., 2010) (Sundström et al., 2013), sin embargo, como se mencionó anteriormente, la orina se trata de una matriz compleja y los metabolitos siguen en investigación.

2.6.3 Ensayos presuntivos

Los ensayos presuntivos tales como las pruebas colorimétricas o las pruebas microcristalinas no son adecuados debido a las bajas concentraciones de los analitos presentes en las mezclas de hierbas y a las posibles interferencias de la matriz. Aunque hay ensayos presuntivos disponibles en el mercado para algunos

CS específicos, pero actualmente no existe ningún que abarque toda la gama de CS (UNODC, 2014).

2.7.3.1 Pruebas colorimétricas

Estas pruebas son rápidas y tratan de reacciones específicas, utilizando reactivos que ponen en evidencia la presencia de algunos grupos funcionales mediante algún cambio de coloración o la formación de algún precipitado y generalmente solo son pruebas cualitativas. Namera, Kawamura, Nakamoto, Saito y Nagao, (2015) presentan información importante sobre algunas pruebas colorimétricas posibles para la detección los CS. Las pruebas Duquenois-Levine y Urk van, que se utiliza para identificar a los cannabinoides clásicos como Δ^9 -THC y drogas de abuso que contiene el grupo indol respectivamente, son negativas para los CS. En cambio el uso de 2,4-dinitrofenilhidrazina, que reacciona con un grupo ceto, es capaz de reaccionar con CS, como los animoalquilindoles del tipo naftoilindoles, fenilacetilindoles, benzoilindoles y ciclopropoilindoles, ya sea en forma de polvo o sobre material vegetal, la reacción se torna de amarillo a naranja.

El reactivo Marquis, que reacciona con compuestos que contienen nitrógeno (alcaloides), es positivo para los ciclohexilfenoles y para la serie JWH. El reactivo de Dragendorff también es positivo para la serie JWH, cabe mencionar que la concentración del límite de detección (LOD, por sus siglas en inglés) es mayor que la de reactivo Marquis. En cambio la concentración del LOD del reactivo “Fast BB blue”, que también reaccionan con ciclohexilfenoles, es menor que la del reactivo de Marquis (Zaitso et al., 2011). El reactivo yodoplatinato también se utiliza como un revelador después de una cromatografía de capa fina (Logan, Reinhold, Xu, & Diamond, 2012b).

2.7.3.2 Cromatografía de capa fina.

En un manual expedido por la UNODC (2014) se explica detalladamente las condiciones necesaria para llevar a cabo esta prueba presuntiva en los productos *Spice* o similares . Esta información se presenta a continuación:

Placas de la CCF (fase estacionaria)

- Revestimiento: Capa de gel de sílice G de 0,25 mm de grosor con un indicador inerte que produce fluorescencia en respuesta a la luz UV de 254 nm de longitud de onda (gel de sílice GF254).
- Tamaños típicos de las placas: 20x20 cm; 20x10 cm; 10x5 cm (esta última debe utilizarse con el lado de 10 cm inmerso verticalmente en la cubeta).
- Las placas preparadas por el analista deben activarse antes de su uso calentándolas en un horno a 120°C durante un tiempo mínimo de 10 a 30 min. A continuación se almacenan en un desecador libre de grasa, sobre gel de sílice naranja. La activación térmica no es necesaria en el caso de las placas revestidas que se encuentran en el mercado.

Sistemas de elución (fase móvil). En la **Tabla 21** se muestran los sistemas de elución que se han utilizado en la realización de CCF.

Tabla 21
Sistemas eluyentes utilizados en la CCF.

Sistema	Disolventes	Proporción de los disolventes (en volumen)
A	n-Hexano	2
	Dietileter	1
B	Tolueno	9
	Dietilamina	1
C	Acetato de etilo	18.5
	Cloruro de metilo	18
	Metanol	3
	NH ₄ OHconc.	1

Nota: Prepárese el sistema eluyente con la mayor exactitud posible. Déjese el sistema eluyente en la cubeta de CCD por un tiempo suficiente para que se alcance la saturación en fase vapor antes del análisis (en las cubetas revestidas con papel adsorbente, este proceso tarda 5 minutos aproximadamente)

Tabla tomada y modificada de “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados”, UNODC, 2014.

Preparación de la muestra y el patrón estándar: en una cantidad adecuada de mezcla de hierbas, por ejemplo, 100 mg, realizar la extracción con una cantidad de disolvente aproximadamente 10 veces mayor. El acetonitrilo (con el que se observan manchas bien definidas) o el metanol (que disuelve mejor los CS pero que produce manchas menos definidas), son los disolventes más adecuados para el

procedimiento. La preparación de los patrones estándar se recomienda realizarse a una concentración de 0.5 mg/mL en el disolvente adecuado. Una vez preparados la muestra y los patrones de referencia, aplicar en la cromatoplaaca como toques separados. La aplicación debe efectuarse con cuidado para evitar dañar la superficie de la placa (UNODC, 2014).

Sistema de revelado: los cannabinoides clásicos y no clásicos (por ejemplo, HU-210 y CP-47.497-C8) se pueden detectar en forma selectiva y sensible con luz ultravioleta (UV), reactivo Fast Blue RR, yodo y yodoplatinato, mientras que los aminoalquilindoles (por ejemplo, JWH-018, JWH-081 y JWH-210) pueden detectarse con luz UV, yodo o yodoplatinato. En la **Tabla 22** se resume los sistemas de revelado utilizados en esta técnica y los resultados obtenidos.

Tabla 22.
Sistemas de revelado en la CCF de los CS. .

Sistema revelado	Preparación	Resultados
Luz UV de 254 nm	Se observan manchas oscuras sobre un fondo verde.	Marcar (con un lápiz) las manchas que se observen.
Reactivo Fast RR Blue recién preparado	Disuélvanse 0,10 g de Fast Blue RR en 10 ml de agua destilada y añádanse 4 ml de solución de hidróxido de sodio al 20 % (m/v).	Los cannabinoides clásicos y no clásicos aparecen como manchas rojo anaranjadas cuando se pulveriza la placa con el reactivo.
Yodo	Colóquese la placa seca en una cámara de CCF que contenga cristales de yodo sólido.	Los CS aparecen como manchas de colores entre el amarillo y el marrón.
Yodoplatinato	Disuélvanse 5g de hexahidrato de ácido cloroplatínico y 35g de yoduro potásico en 1.650 ml de agua destilada. Añádanse 49,5 ml de HCl concentrado.	Los CS aparecen como manchas de colores entre amarillo y verde, entre blanco y rosado, o moradas.

Elaboración propia

Interpretación y resultados: tras la visualización, se deben marcar las manchas y calcular los valores de R_f. En la **Tabla 23** se encuentran los valores de R_f de algunos CS analizados con los sistemas de elución antes descritos. Se recomienda utilizar otro método con mayor poder de discriminación (por ejemplo, la CG-EM) para

confirmar la presencia de estas sustancias debido a que la similitud entre los valores Rf de algunos compuestos.

Tabla 23.

Valores Rf de algunos CS analizados con diversos sistemas de desarrollo.

Compuesto	Valor de Rf		
	Sistema A	Sistema B	Sistema C
AM-1220	0.00	--	--
AM-2233	0.00	--	--
JWH-200	0.02	0.60	0.85
HU-210	0.05	0.34	0.78
RCS-4 ortoisoómero	0.16	--	--
RCS-4	0.18	0.67	0.87
AM-2201	0.018	0.75	0.82
AM-694	0.18	--	--
JHW-015	0.22	0.73	0.91
JHW-018	0.25	0.76	0.91
JHW-250	0.26	0.74	0.91
JHW-072	0.31	--	--
JHW-007	0.31	--	--
JHW-307	0.35	--	--
JHW-073	0.36	0.75	0.91
JHW-251	0.36	0.71	0.88
JHW-203	0.40	--	--
JHW-081	0.41	0.71	0.88
JHW-122	0.41	--	--
JHW-019	0.42	0.76	0.91
JHW-020	0.44	--	--
JHW-412	0.44	--	--
JHW-210	0.45	0.75	0.85
JHW-398	--	0.71	0.88
CP-47.497	--	0.31	0.77
CP-47.497-C8	--	0.31	0.77
CP-55.940	--	0.14	0.52
RCS-8	--	0.70	0.88
WIN-55.212-2	--	0.58	0.86

Nota: Los valores de Rf no siempre se pueden reproducir.

Tabla tomada y modificada de "Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados", UNODC, 2014.

Algo muy importante a considerar es que los valores de Rf no siempre se pueden reproducir, debido a pequeños cambios en la composición y activación de la placa, los sistemas eluyentes o la saturación de la cubeta. Por lo tanto, los valores Rf que se proporcionan anteriormente son indicativos del comportamiento cromatográfico de las sustancias enumeradas.

2.6.4 Inmunoensayos

Como regla general, las metodologías de inmunoensayos, utilizados para detectar cannabis, no logran detectar CS (Debruyne & Le Boisselier, 2015), sin embargo, algunos inmunoensayos han sido desarrollados con el propósito de detectar la presencia CS en orina. Tal es el caso del ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) propuesto y descrito por Mohr y colaboradores (2014), este ensayo está diseñado para detectar el cannabinoide sintético y metabolitos en común de UR-144 y XLR-11. El método fue validado con 90 muestras de orina de control positivos y negativos para UR-144, XLR-11 y sus metabolitos analizados frente a CL-EM. La precisión, sensibilidad y especificidad se determinó que eran 100% para el ensayo. Por su cuenta Barnes y colaboradores (2014) evaluaron el inmunoensayo enzimático homogéneo (HEIA, por sus siglas en inglés), en cuanto al rendimiento, sensibilidad, selectividad e identificación rápida para los CS en orina. El ensayo estuvo dirigido al metabolito ácido JWH-018 N-pentanoico y se comparó con un ensayo de LC-MS/MS para 29 CS.

Se han desarrollado otros inmunoensayos tipo ELISA para detectar metabolitos de JWH-018 y JWH-250. Algunos *Kits* de inmunoensayos están disponibles en el mercado, tales como el *Drug-Check K2/Spice Test*, *DrugSmart Cassette* y *RapiCard InstaTest*, y se han desarrollado para la detección de CS en la orina. Estos *Kits* pueden detectar a JWH-018 o JWH-073, pero no los compuestos de tercera generación (Namera et al., 2015).

2.6.5 Métodos Cromatográficos.

Cromatografía de gases asociada a espectrometría de masas (CG-EM).

La CG-EM es una de las técnicas de uso más común para la identificación de drogas en muestras forenses. Como técnica acoplada, suma el poder de separación y la sensibilidad de la cromatografía en fase gaseosa con la especificidad de una técnica espectroscópica, puede proporcionar datos espectrales específicos sobre los distintos compuestos de una mezcla compleja sin separación previa. En el manual expedido por la UNODC también se presentan algunos tiempos de retención (TR)

de la CG y principales iones de la CG-EM de algunos CS (UNODC, 2014). En la **Tabla 24** se presenta esta información.

Tabla 24.

Tiempos de retención (TR) de la CG y principales iones de la CG-EM de algunos CS.

CS	TR de la CG (min)	Principales iones de CG-EM
UR-144	6.05	214, 144, 296, 311M+
XLR-11	6.70	232, 144, 314, 329M+
CP-47.497	6.80	215, 233, 318M+, 300
CP-47.497-C8 (1S/3S o 1R/3R)	7.40	215, 233, 332M+, 314
CP-47.497-C8 (1S/3R o 1R/3S)	7.65	215, 233, 332M+, 314
Patrón interno	8.10	139, 141, 244, 335M+
RCS-4 ortoisoómero	8.75	321M+, 264, 304, 144
JWH-251	9.20	214, 144, 116, 319M+
JWH-203	10.00	214, 144, 116, 339M+
JWH-250	10.15	214, 144, 116, 335M+
RCS-4	10.65	321M+, 264, 135, 214
JWH-015	11.35	327M+, 326, 310, 270
JWH-073	11.78	327M+, 200, 284, 310
AM-694	11.82	232, 435M+, 220, 360
APINACA	11.90	215, 145, 294, 365M+
JWH-412	12.15	359M+, 302, 145, 173
JWH-018	12.60	341M+, 284, 324, 214
JWH-007	13.00	355M+, 354, 340, 298
JWH-307	13.15	385M+, 155, 188, 314
JWH-019	13.45	355M+, 284, 228, 338
AM-2201	13.70	359M+, 232, 284, 342
JWH-122	13.90	355M+, 298, 338, 214
JWH-210	14.50	369M+, 312, 352, 214
MAM-2201	14.80	373M+, 298, 356, 232
JWH-081	15.30	371M+, 314, 354, 214
AM-1248	15.60	98, 70, 99, 390M+
AM-2232	16.20	225, 352M+, 127, 284
AM-1220	16.30	98, 127, 155, 382M+
JWH-200	16.75	100, 127, 155, 384M+

M+ = indica un ión molecular.

Tabla tomada y modificada de “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados”, UNODC, 2014.

Znalezniona y colaboradores (Znalezniona et al., 2015) reporta la metodología y los resultados del análisis de la CG-EM de mezcla a base de hierbas y otras muestras, incluyendo productos en polvo. Esta información se presenta en la **Tabla 25**.

Tabla 25.
Metodologías y resultados de la CG-MS.

Método	Matriz	CS	Columna
GC-MS	MBH	JWH-018, JWH-122, JWH-307	ZB-5-MS(30m x 0.25mm I.D., ft=025 µm)
GC-MS	MBH	AM-2201, JWH-412, 1-[(5-fluoropentilo)-1H-Indol-3il]-(4-metil naftaleno-1-il) metanona	HP-5-MS(30m x 0.25mm I.D., ft=025 µm)
GC-MS	MH	AM2201, AM2201-pMe, JWH-081, JWH-122, JWH-203, JWH-210, RCS-4, RCS-4-N-Me	ZB-5-MS(30m x 0.25mm I.D., ft=025 µm)
GC-MS	MBH	3-(1-Adamantoyl)-1-pentilindole	HP-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH- 122, JWH-210, JWH-250,	No disponible
GC-MS	MBH	CP-47,497, CP-47,497-C8, JWH-018, JWH-073	HP-1-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	CP-47,497-C8, JWH-018, JWH-073, JWH-250	HP-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	AM-1220, AM-1241, AM-1248, AM-2233, APICA, APINACA, CB-13	HP-1-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS/MS	MBH	AM-694, CP-47-497-C8, HU-211, JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH- 133, JWH-200, JWH-203, JWH- 250, JWH-251, JWH-398, RCS-4, RCS-8, WIN55 212-3/2	HP-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	AM-2201, AM-2202, JWH-019, JWH-203, JWH- 210, (1- (4-pentil) -1H-indol-3-il) (Naftalen-1-il) metadona	HP-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	AM-2201, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH- 081, JWH-122, JWH-147, JWH-210, JWH-250	HP-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS GC-FID	MBH	JWH-073, JWH-018, JWH-019, CP-47,497-C8 y su isómero	TR-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS GC-NPD	MBH	JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-250, HU- 210	DB-5-MS (15m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	JWH-081, JWH-122, JWH-250	HP-1-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	CP-47,497-C8, JWH-018, JWH-073	HP-5-MS (30m x 0.25 mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	AM-694, CP47-497, CP47,497-C8, CP55490, CRA-13, HU-210, HU-308, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH- 200, JWH-200 variante de piperidina, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-253, metilado JWH- 253, JWH-387, JWH-398, nabilona, RCS-4 , RCS- 4-metilado, JWH-210 derivado de etilo, (4- hidroximetil fenil) (1-pentil-1H-indol-3-il) metanona, WIN 55212-2	BPX5 (25 m x 0.25 mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	AM-694, JWH-019, JWH-122, JWH-210, 4 (metoxifenil) (indol-3-il 1-pentil-1H) metanona	HP-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	Químico en polvo	AM-1220	HP-5-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	MBH	JWH-015, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH- 250, JWH-251	HP-1-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)

Tabla 25.

Continuación

Método	Matriz	CS	Columna
GC-MS	MBH	AM-2201, AM-694, CP47,497, CP47,497-C8, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-210, JWH-250, RCS-4, RCS-8	J&W DB-1 (12m x 0.20mm I.D., ft = 0.33 µm)
GC-MS	MBH	JWH-015, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-250, JWH-251	HP-1-MS (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	Estándar	JWH-203	Equity-5 (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)
GC-MS	Producto en polvo	AM-679, 1-pentil-3- (1-adamantil) indol	Zebtron ZB-5 (30m x 0.25mm I.D., ft = 0.25 µm)

Nota: MBH= mezcla a base de hierbas.

Tabla tomada, traducida y modificada de "Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques - a review", Znaleznia y colaboradores, 2015

Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (CL-EM/EM)

La CL-EM/EM es una técnica que combina las características de separación de la CLAR (cromatografía de líquidos de alta resolución) convencional con la capacidad de detección de un espectrómetro de masas en tándem, lo que se traduce en una selectividad considerablemente mayor y una menor interferencia entre los ingredientes activos y la matriz. Sus bajos LOD permiten el análisis de trazas y de especímenes biológicos, tales como sangre o cabello. Gracias a su alta sensibilidad y selectividad, la CL-EM/EM es adecuada para el análisis, tanto cualitativo como cuantitativo, de CS presentes en pequeñas concentraciones en mezclas complejas de hierbas(UNODC, 2014) o fluidos corporales. La UNODC también en su manual da algunas recomendaciones para la elaboración de este método de análisis cuantitativo, esta información se presenta a continuación.

Preparación del patrón interno: realizar disolución de difenilamina en etanol a una concentración de 100 mg/L (UNODC, 2014) .

Preparación de la solución madre de CS: preparar una solución madre que contenga todos los analitos que se vayan a cuantificar en concentraciones de 1,0 mg/l y el patrón interno de difenilamina a una concentración de 100 µg/L. La solución madre

puede conservarse durante al menos un año en un lugar refrigerado (UNODC, 2014).

Preparación de estándar de trabajo de los CS: se sugiere realizar la siguiente curva de calibración(UNODC, 2014). Véase **Tabla 26**

Tabla 26.
Curva de calibración.

Vol. de la solución madre añadida (µl)	Vol. del matraz volumétrico utilizado con el patrón interno diluido (ml)	Concentración final del patrón interno (µg/l)	Concentración final de los CS(µg/l)
30	10	100	3
100	10	100	10
300	10	100	30
1000	10	100	100
2000	10	100	200

Nota: Para preparar los patrones estándar de trabajo, el patrón interno de 100 mg/l debe primero diluirse 1000 veces para obtener una concentración de 100 µg/l (patrón interno diluido).

Tabla tomada y modificada de “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados”, UNODC, 2014.

Preparación de las soluciones de la muestra (“mezcla de hierbas”):

- Tomar una muestra representativa del material y homogenizarlo cuidadosamente.
- Pesar 100 mg de la muestra y colocarlo en un matraz volumétrico de 50 mL y llegar a la marca de aforo con el patrón interno (100 mg/L).
- Realizar la extracción asistida por ultra-sonidos durante 5 min, invertir el matraz al menos 10 veces, y centrifugar durante 2 minutos a 5.000 rpm, o déjese sedimentar.
- Tomar una alícuota de aproximadamente 2 mL y filtrar con un filtro de jeringa ($\leq 0,45 \mu\text{m}$).
- Con una pipeta, transferir exactamente 50 µl del filtrado a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir hasta la marca de aforo con etanol.
- Inyectar 5 µL de la solución de la muestra en el CL-EM/EM. Debe efectuarse por lo menos un duplicado del análisis (UNODC, 2014).

En la **Tabla 27** se presentan los parámetros y datos espectrométricos de la CL-EM/EM de algunos CS.

Tabla 27.

Parámetros y datos espectrométricos de la CL-EM/EM de algunos cannabinoides sintéticos.

Analito	Modo de ionización	Ion precursor (m/z)	Iones producto (m/z)	Voltaje del cono (V)	Energía de colisión
JWH-018	ESI ⁺	342,20	154,99 145,07	30	25 42
JWH-019	ESI ⁺	356,15	154,99 126,99	34	25 44
JWH-073	ESI ⁺	328,10	155,12 126,85	33	22 50
JWH-081	ESI ⁺	372,10	185,25 214,29	33	25 25
JWH-122	ESI ⁺	356,35	169,43 214,21	29	25 25
JWH-200	ESI ⁺	385,15	154,99 114,25	25	20 25
JWH-210	ESI ⁺	370,25	183,46 214,40	33	26 26
JWH-250	ESI ⁺	336,20	120,95 188,19	25	20 16
AM-2201	ESI ⁺	360,10	155,37 145,14	30	25 40
RCS-4	ESI ⁺	322,20	135,03 76,74	25	24 50
CP-47,497	ESI ⁻	317,2	299,08 159,59	45	26 55

Nota: Los iones precursores se detectan como [M+H]⁺ en el modo ESI⁺ o [M-H]⁻ en el modo ESI⁻.

Tabla tomada y modificada de “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados”, UNODC, 2014.

La identificación se efectúa comparando el tiempo de retención del analito con el del patrón estándar de referencia. El patrón interno permite utilizar el índice de retención como un criterio de identificación adicional. Algunos tiempos de retención de CS se muestran en la **Tabla 28**.

Tabla 28.*Tiempos de retención (min) en la CL-EM/EM de algunos CS.*

CS	Tiempo de retención (min)
JWH-200	11,7
Difenilamina (Patrón Interno)	15,0
AM-2201	16,2
RCS-4	17,0
JWH-250	17,1
JWH-073	17,2
JWH-018	18,1
JWH-081	18,5
JWH-019	18,9
JWH-122	19,0
CP-47,497 (en modo ESI)	19,2
JWH-210	19,9

Tabla tomada y modificada de “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados”, UNODC, 2014.

Debido a las posibles interacciones de la matriz y a las características específicas de los espectrómetros de masas, es muy aconsejable efectuar una calibración con el patrón interno y deben estudiarse los efectos de la matriz. Se recomienda el uso del área del pico para la cuantificación, porque los efectos negativos del ensanchamiento del pico pueden reducirse al mínimo. Este método es adecuado para las “mezclas de hierbas” con contenidos de cannabinoides de hasta 100 mg/g, que dan soluciones de la muestra con concentraciones de hasta 200 µg/l. Si el contenido es superior a 100 mg/g, se requerirá una mayor dilución o la repetición del análisis con menos cantidad de muestra. Con el método descrito pueden detectarse simultáneamente los CS: JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-250, AM-2201, RCS-4 y CP-47.497(UNODC, 2014).

Znalezniona y colaboradores (2015) también reporta la metodología y los resultados del análisis de la cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem de mezcla a base de hierbas (MBH) y otras muestras. En la **Tabla 29** se presenta esta información.

Tabla 29.
Metodologías y resultados de la CG-MS.

Método	Matriz	CS	Columna
LC-MS	MDH	AM-2201, AM-694, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-250	BEH C18 (50mm x 2.1 mm, 1.7 µm)
LC-MS	MDH	AM-694, AM-1241, AM-2201, JWH-007, JWH-015, JWH-016, JWH-018, JWH-018-6-MeO, JWH-019, JWH-022, JWH-073, JWH-081, JWH-098, JWH-122, JWH-200, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, RCS-4, RCS-8, WIN-48,098	Eclipse Plus C18 (100 mm x 3.0 mm, 1.8 µm)
LC-MS	MDH	AM-1220, AM-1248, AM-1241, AM-2233, APICA, APINACA, CB-13	HSS T3 (100 mm x 2.1 mm, 1.8 µm)
LC-MS	MDH	Cannabipiperidiethanone, JWH-081, JWH-122, JWH-250	HSS T3 (100 mm x 2.1 mm, 1.8 µm)
LC-MS LC-UV	MDH	JWH-015, JWH-081, JWH-073, JWH-200, JWH-250, JWH-251	HSS T3 (100 mm x 2.1 mm, 1.8 µm)
LC-MS LC-UV	MDH	AM-694, JWH-019, JWH-122, JWH-210, 4 (metoxifenil) (1-pentil-1H-indol-3-il) metanona	HSS T3 (50 mm x 2.1 mm, 1.8 µm)
LC-MS LC-UV	MDH	AM-2201, AM-2202, JWH-019, JWH-203, JWH-203-3- isómero cloro, isómero JWH-203-4-cloro, JWH-210, (1- (4-pentenilo) -1H-indol -3-il) (naftalen-1-il) metadona	HSS T3 (50 mm x 2.1 mm, 1.8 µm) Fluorix 120E (150 mm x 4.6 mm, 5 µm)
LC-MS LC-UV	MDH	CP-47,497, CP-47,497-C8, JWH-018, JWH-073	HSS T3 (100 mm x 2.1 mm, 1.8 µm)
LC-UV	MDH	JWH-018, JWH-122, JWH-307	LiChrospher 100 RP18 (250 mm x 4.6 mm, 5 µm)
LC-MS/ MS	MDH	JWH-007, JWH-019, JWH-081, JWH-201, JWH-203, JWH-250, JWH-302	BEH C18 (100 mm x 2.1 mm, 1.7 µm)
LC-MS/ MS	MDH	AM-694, CP47-497, CP47,497-C8, CP55490, CRA-13, HU-210, HU-308, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-200 variante de piperidina, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-253, metilado JWH-253, JWH-387, JWH-398, nabilona, RCS-4, RCS-4-metilado, JWH-210 derivado de etilo, (4-hidroximetil fenil) (1-pentil-1H-indol-3-il) metanona, WIN 55212-2	Pursuit Diphenyl (100 mm x 2 mm, 3 µm)
LC-MS/ MS		JWH-018 y sus metabolitos	Hypersil Gold (50 mm x 2.1 mm, 1.9 µm)
LC-MS/MS (Q-TOF)	MDB	JWH-018, JWH-073 y sus metabolitos	Zorbax 80SB-C18 (43 mm x 75 mm, 5 µm)
LC-MS/MS (QqQ)	orina		ProntoSIL-120-5-C8 AQ (75 mm x 2.1 mm)
LC-MS/ MS	MDB orina	JWH-018 y sus metabolitos	Hypersil Gold (50 mm 2.1 mm, 1.9 µm)
LC-MS/ MS LC-UV LC-MS	Producto en polvo	AM-679, 1-pentil-3- (1-adamantil) indol	Zorbax SB-C18 (30 mm x 2.1 mm, 3.5 µm)

Tabla tomada, traducida y modificada de "Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques - a review", Znalezioma y colaboradores, 2015

Por su cuenta, Castenato y colaboradores (2015a) identificaron 65 artículos sobre la detección de CS y sus metabolitos en muestras biológicas, incluyendo sangre, plasma, suero, cabello, saliva y orina. Todos estos artículos han sido publicados del 2010 al 2014. Algunos de estos artículos han sido citados a lo largo del trabajo.

La preparación de la muestra incluyó simple dilución, extracción líquido-líquido (LLE), precipitación de proteínas, extracción en fase sólida (SPE), Salting-out, con el apoyo de extracción de líquidos (LES), hidrólisis ácido/base o hidrólisis enzimática, lavado con o sin la digestión con base (sólo para el cabello). Las muestras se analizaron por CG-MS, CL-EM/EM y cromatografía de líquidos acoplada con espectrometría de masa de alta resolución (CL-EMAR) para la confirmación cuantitativa y/o cualitativa. Los parámetros de validación de los métodos incluyen la evaluación de límite de detección, límite de cuantificación (LOQ, por su siglas en inglés), el sesgo, la recuperación del analito, interferencia, los efectos de matriz, la extracción y la eficiencia del proceso, la estabilidad del muestreador automático y la estabilidad del analito a corto plazo en diferentes condiciones de almacenamiento.

La **Tabla 30** se destaca los métodos de análisis aplicables a los casos clínicos y forenses, incluyendo los conocimientos actuales sobre la estabilidad del analito en diferentes matrices. Los datos de validación para todos los métodos también se proporcionan en la tabla.

Tabla 30.
Resultados de la detección de CS en muestras biológicas.

Analito(s)	Cualitativo o cuantitativo	Matriz biológica	Preparación de la muestra	Método	Validación	Hallazgo del estudio
JWH-018 y metabolitos	Cualitativo	Orina	Hidrólisis, LLE	CL-EM/EM ESI	No se realizó debido a la ausencia de estándares de los metabolitos.	
JWH-018	Cuantitativo	Suero	LLE	CL-EM/EM ESI +	Validado LOD, LOQ, Linealidad y efecto matriz	JWH-018 fue detectado en las muestras de suero. LOD=0.07µg/L LOQ=0.21µg/L

Tabla 30.

Continuación.

Analito(s)	Cualitativo o cuantitativo	Matriz biológica	Preparación de la muestra	Método	Validación	Hallazgo del estudio
Metabolitos de JWH-018: N-5-OH-pentilo, 5-OH-indol, N-COOH, N-desalquilado-5-OH- indol y 2-OH-naftoilo	Cualitativo y cuantitativo	Orina	Hidrólisis, LLE	CL- EM/EM ESI +	LOD, LOQ, recuperación, linealidad, parcialidad, Efecto matriz, imprecisión y estabilidad	Validación solo para JWH-018-N-5-OH- pentilo y JWH-018- N-COOH, sintetizados en casa. Metabolitos estables por 4 semanas en temperatura ambiente (TA) o 4°C. LOD=0.1µg/L LOQ=0.5µg/L
Metabolitos de JWH-018: N-4 y N-5-OH-pentilo. COOH. Metabolitos de JWH-073: N-3- y 4-OH-butilo y COOH.	Cuantitativo	Orina	Hidrólisis, SPE	CL- EM/EM ESI +	LOD,LOQ, imprecisión, parcialidad	LOD/LOQ= 0.1 µg/L JWH-018-N-4-OH- pentilo > JWH-018- N-COOH > JWH- 018-N-OH-pentilo (los tres analitos glucoconjugados) en la orina de los usuarios. JWH-073-NCOOH
CP47,497	Cuantitativo	Orina	Dilución	CL- EM/EM ESI -	LOD, LOQ, linealidad, imprecisión	LOD=10 µg/L LOQ=20 µg/L
JWH-018, JWH-025, JWH-073, CP47,497 (C8), CP47,497, HU-210	Cuantitativo	Saliva	SPE	CL- EM/EM ESI +/-	LOD,LOQ, linealidad, imprecisión, parcialiad, Efecto matriz, interferencia, Estabilidad, recuperación (extracción)	JWH-073, JWH-018 y JWH-250 inestable a TA, pero se conservó >80% a 4°C después de una semana. Extractos estables en muestreador automático a 7°C for 48h. Muestras estable para menos de un mes. LOQ=0.5 µg/L. El 60% (55-74%) de recuperación del analito de la almohadilla de recolección.
JWH-018 y metabolitos: 6-OH-indol, N-5-OH-pentilo N-COOH	Cuantitativo	Orina	Hidrolisis LLE	CL- EM/EM ESI +	LOQ, LOD, linealidad, parcialidad, imprecisión.	LOD = 0,01 a 0,1µg/L, LOQ = 1 µg/L. JWH- 018-N-COOH y OH- pentilo.

Tabla 30.

Continuación

Analito(s)	Cualitativo o cuantitativo	Matriz biológica	Preparación de la muestra	Método	Validación	Hallazgo del estudio
JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-250, WIN55,212-2, metanandamida, JWH-019, JWH-020	Cualitativo y cuantitativo	Suero	LLE	CL-EM/EM ESI	LOD, LOQ, selectividad, linealidad, imprecisión, parcialidad, recuperación, efecto matriz	Estable durante tres ciclos de congelación y descongelación, durante 1 semana a -20 ° C. JWH-081 inestable a TA (-35 a -26%) después de 48 h. Las muestras estables procesadas a 4 ° C después de 5 h. LOD = 0,1 µg/L, LOQ = 0.1-0.6µg/L. En las muestras, JWH-081 (0,11- 16,9 mg / L) fue el más prevalente (56/101), seguido de, JWH-250 (47), JWH-018 (9), JWH- 073 (6), JWH-015 (2).
JWH-018, JWH-073, JWH-250, JWH-019	Cualitativo y cuantitativo	Sangre completa	LLE	CL-EM/EM ESI +	LOQ, LOD, linealidad, parcialidad, imprecisión. Interferencia eficiencia de extracción , efecto matriz, eficacia del proceso, Integridad de dilución	Estable a 3°C y -10°C durante al menos 30 días, durante tres ciclos de congelación-descongelación.. JWH- 018 y JWH-073 cuantificados en la sangre. LOD = 0.006- 0.016 µg/L; LOQ = 0,1 µg/L.
JWH-018 y metabolitos (n=19) en Wintermeyer y colaboradores.	Cualitativo	Orina	Hidrolisis, LLE	CL-EM/EM ESI +	LOQ, LOD, linealidad, imprecisión, especificidad, recuperación.	La estabilidad no evaluada. LOD = 0,1 µg/L. metabolito predominante detectado fue JWH-018 N-OH-pentilo metabolito.
JWH-018 n metabolitos: 4, 5, 6,7 indol-OH, N-5-OH-pentilo y -COOH. JWH-073 JWH-073 n metabolitos: 4,5,6,7 indol-OH-, N-4-OH-butilo y	Cuantitativo	Orina	Hidrolisis, LLE	CL-EM/EM ESI +	LOQ, LOD, linealidad, parcialidad, imprecisión,	. LOD = 52 µg/L, LOQ = 1.8 a 10.8 µg/L. Identificados JWH-018 metabolitos: 5- y 6-OH-indol, pentilo N-5-OH-, N-COOH (todo de 85-100%). También, identificado JWH-073-3- OH-indol (100%) y JWH-073- N-COOH

Tabla 30.

Analito(s)	Cualitativo o cuantitativo	Matriz biológica	Preparación de la muestra	Método	Continuación	
					Validación	Hallazgo del estudio
AM694, AM1241, CP47, 497, CP47, 497 (C8), HU-210, JWH-007, JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-030, JWH-073, JWH-081, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-251, JWH-302, JWH-398, RCS-4, WIN48098, WIN55,212-2	Cuantitativo	Sangre completa	LLE	CL-EM/EM ESI +	LOD, LOQ, selectividad, linealidad, parcialidad, imprecisión, estabilidad, eficiencia de extracción, efecto matriz	Extractos estables durante 24 horas, se reconstituyen en metanol. Los analitos estables después de tres ciclos de congelación / descongelación y hasta 1 mes almacenadas a -20 °C. LOQ = 0,5 y 5 µg/L.

Tabla tomada, traducida y modificada de "Synthetic cannabinoids pharmacokinetics and detection methods in biological matrices", Castaneto y colaboradores, 2015

2.7 Identificación de CS

Debido a que existe un gran número de CS estructuralmente diferentes entre sí, existe la necesidad de conocer la estructura para su diferenciación. La resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C , permite identificar los nuevos CS y elucidar su estructura. La espectroscopia infrarroja también puede ser útil para identificar nuevas sustancias. En la elucidación de la estructura de compuestos desconocidos, la espectroscopia infrarroja es un medio muy valioso para diferenciar los isómeros cuando no es posible hacerlo con las técnicas de trampa de iones (UNODC, 2014) (Lindigkeit et al., 2009).

En la **Figura 24** se presenta un diagrama dando un panorama general del aislamiento y la caracterización de un nuevo CS. Ahora bien, la identificación de esta sustancia desconocida sería difícil sin patrones y espectros de referencia disponibles comercialmente. Por lo tanto, para identificar esta nueva sustancia, es preciso aislarla primero de una mezcla de hierbas, convertirla en un compuesto puro o enriquecido y someter luego este compuesto a diversas técnicas analíticas para caracterizarlo.

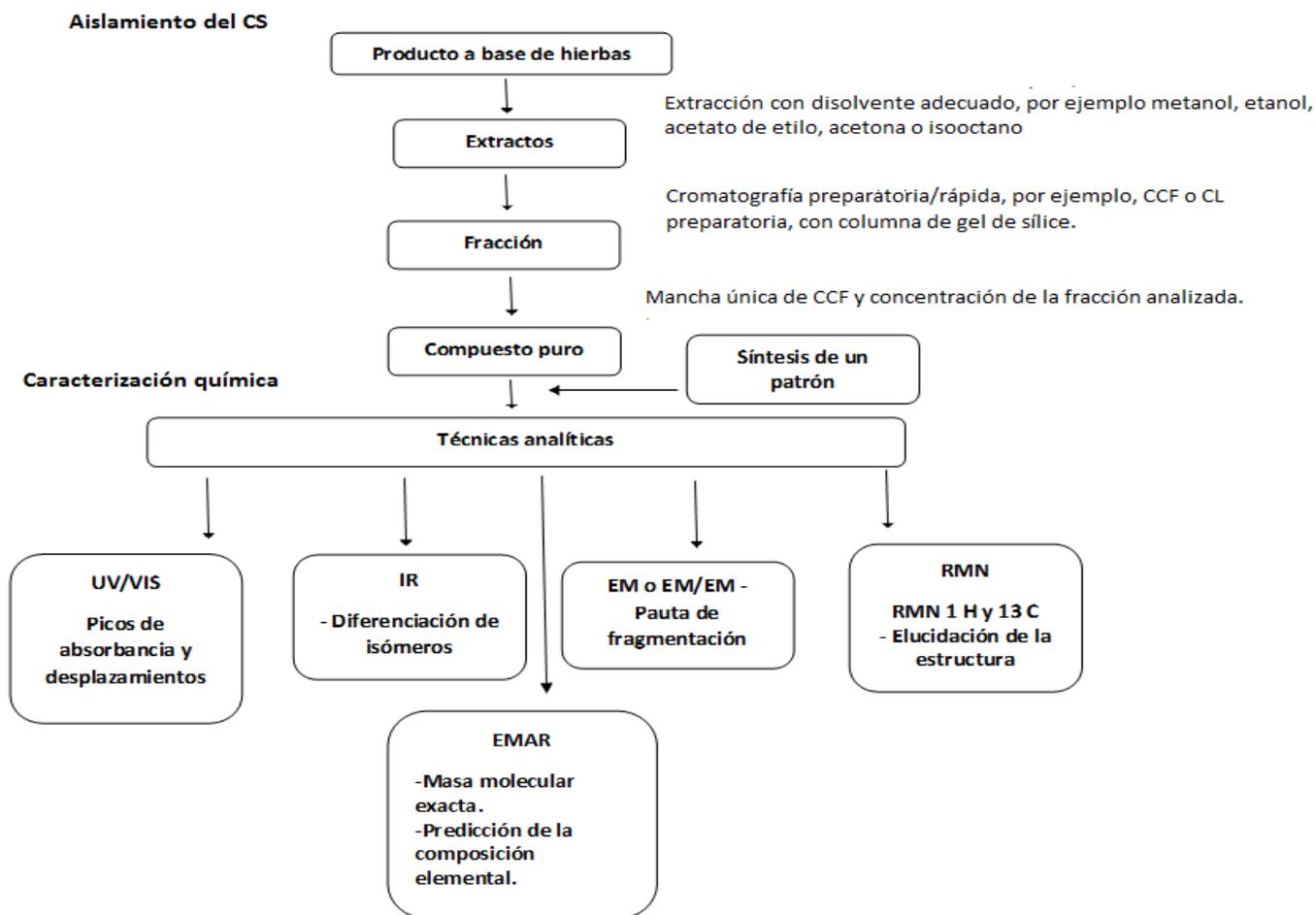


Figura 24. Procedimiento general para realizar la caracterización química de un CS desconocido y/o un patrón de referencia Tomado y modificado de “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados”, UNODC, 2014.

III. DISCUSIÓN

Desde la aparición del fenómeno *Spice*, en el año 2004, en el mercado de las drogas como una alternativa legal de la marihuana y tras el aumento en el consumo de estas mezclas herbales, el estudio de las tendencias de los cannabinoides sintéticos ha aumentado a la par. Algunos estudios epidemiológicos mostraron que los individuos que consumen estos productos principalmente son hombres jóvenes que

desean tener mayores efectos psicoactivos con menor cantidad de producto y que no sean detectados en análisis toxicológicos para no tener problemas con la ley.

Desde el punto de vista biológico, se han realizado estudios para una caracterización farmacológica, obteniendo resultados farmacocinéticos solo de la serie JWH, principalmente de los compuestos JWH-018 y JWH-073, esta serie ha sido objeto de estudio por su gran frecuencia en los productos *Spice* y preparaciones similares. Se sabe hasta el momento que la absorción, y por ende la biodisponibilidad, de los CS está fuertemente asociada a la vía de administración, además se ha determinado que debido a sus propiedades químicas una parte del compuesto queda acumulada en el tejido adiposo y la porción que logra llegar a la circulación sanguínea es rápidamente biotransformada por el citocromo P450, (CYP1A2 y CYP2C9) produciendo metabolitos hidroxilados, estos metabolitos formados sufren una conjugación mediante las enzimas, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, UGT1A10, y UGT2B7 y posteriormente son excretados.

A pesar de estos estudios que han permitido la caracterización farmacocinética de estos dos aminoalquilindoles, es necesario realizar más estudios en cuanto a la Fase II de la biotransformación y la excreción para una mejor caracterización, ya que algunos parámetros no están del todo elucidados. Para fortalecer esta investigación debería evaluarse el orden de la cinética, algunas constantes como la constante de eliminación, $t_{1/2}$ (abordar más sobre esta constante), la depuración, el volumen de distribución y el área bajo la curva. Por otro lado, muchos CS que no pertenecen a la serie JWH no han sido evaluados y sería conveniente empezar estos mismos estudios con otros compuestos que también están presentes frecuentemente en los productos *Spice* o similares, como lo CS de tercera generación (CS halogenados), que se presume que ha sido sintetizados para potenciar los efectos deseados, convirtiéndolos potencialmente más peligrosos para el consumo humano.

En materia de farmacodinamia, hasta ahora se sabe que el mecanismo de acción de estos compuestos es la activación de los receptores de cannabinoides CB₁ y/o CB₂, principalmente del receptor CB₁ produciendo una modulación de

neurotransmisores provocando efectos psicoactivos parecidos a los del Δ^9 -THC, sin embargo, algunos estudios sugieren que estos CS activan a los receptores de opioides, benzodiazepinas y beta-adrenérgicos. El hecho que estos compuestos tengan más de una diana puede ser clave para determinar su toxicidad, por lo que es necesario realizar estudios en donde se evalúen las interacciones que existen entre los CS y los agonistas de estos otros receptores, para determinar cómo se comportan, es decir, si existen efectos de sinergia, aditivos o si se comportan como agonistas competitivos. Además de los opioides, las benzodiazepinas o los beta-adrenérgicos también es importante evaluar las interacciones que tienen con otras sustancias tales como el etanol, cafeína, taurina, tabaco, etc., que los usuarios mezclan con el consumo de los CS.

Algunas investigaciones químicas han determinado que las preparaciones a base de hierbas además de CS contienen Clenbuterol, un agonista β_2 -adrenérgico, lo que explicaría algunos efectos cardiovasculares, sin embargo, otras publicaciones aseguran que los productos obtenidos de Internet están libres de impurezas y que los efectos tras su consumo son provocados exclusivamente por los CS, la diferencia en estos resultados es debido a que no se conoce con exactitud la elaboración de los productos *Spice*. Esta heterogeneidad en el contenido de los productos *Spice*, en cuanto a cantidad y tipo de CS, así como la variedad del producto vegetal e incluso algunos aditivos como adulterantes, enmascarantes o impurezas, lleva a la necesidad de plantear y/o precisar estrategias de muestreo para analizar una gran variedad de marcas diferentes de estas mezclas, con la finalidad de emplearlas en estudios posteriores para determinar si estos productos tienen o no contaminantes u otros agonistas que estén relacionados con los efectos que se producen al ser consumidos.

Es bien conocido que el consumo de los CS se debe principalmente por los efectos psicoactivos, parecidos a los provocados por el cannabis, sin embargo, algunos efectos de los CS son característicos de una intoxicación por marihuana como episodios de psicosis y alucinaciones, y otros tantos son propios de estas especies química, tales como las convulsiones, taquicardia y daño renal. Hasta el momento

se han reportado muchos casos de individuos que presentan efectos neuropsiquiátricos, cardiovasculares, gastrointestinales, metabólicos, pulmonares, renales y dermatológicos que se asocian al consumo de estos productos, pero hasta el momento no se sabe cuál es el mecanismo que siguen para producir estos daños, por lo que es necesario realizar estudios que se enfoquen en un solo efecto a la vez para entender más la respuesta biológica que conlleva el consumo.

Existen algunos estudios en ratas para el mejor conocimiento respecto a los efectos neurológicos, la tolerancia y la exposición prenatal, los cuales han concluido que estos agonistas sintéticos producen neurotoxicidad, tolerancia, y efectos teratógenos así como algunas complicaciones en las diferentes etapas del embarazo. Sin embargo, es necesario realizar más estudios que confirmen estos resultados ya que estas investigaciones en todos los casos son pioneras y por lo tanto se necesitan reforzar estos resultados para evaluar el riesgo de la exposición de estos compuestos en los humanos. Además falta ponderar si pueden ser empleados terapéuticamente o bien si su toxicidad y potencial para generar adicción representan un enfoque para la salud.

La gravedad de los efectos producidos tras el consumo de estos agonistas sintéticos se puede empezar a explicar con algunos estudios que determinan las propiedades agonistas de algunos CS. En general los CS son agonistas totales del receptor de cannabinoides mientras que el Δ^9 -THC es un agonista parcial, esto se debe a que los CS poseen una mayor afinidad por el receptor de cannabinoides y una mayor actividad biológica. Además de estas ventajas para producir una respuesta biológica más grande que el fitocannabinoide, algunos estudios han encontrado que los metabolitos de JWH-018 y JWH-073 son biológicamente activos y se comportan como agonistas totales y/o parciales, activando nuevamente a los receptores CB₁ y CB₂, prolongando y/o agravando los efectos, debido a esta constante activación.

Sumado a lo anterior, se han encontrado que estos aminoalquilindoles al ser consumidos juntos, tienen un efecto de sinergismo, lo cual aumenta el efecto producido por los CS sin biotransformar y por los metabolitos generados. Estos estudios son limitados a solo a los dos CS más frecuentes en los productos *Spice*,

sin embargo, sería recomendable realizar estos mismos estudios en los CS halogenados que se sintetizan recientemente con la finalidad de producir un efecto mayor. Por otro lado, la liberación constante de estos compuestos, que se quedan almacenados en las membranas celulares tras el consumo crónico, también pueden explicar los efectos prolongados que producen los CS, ya que existe una constante activación de los receptores de cannabinoides.

Investigaciones demuestran que estos aminoalquilindoles tienen propiedades citotóxicas, al inhibir el crecimiento de las líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7) y bucales (TR146). Estudios recientes demostraron que un metabolito de JWH-018 inhibe el crecimiento de células de cáncer de riñón (HEK-293T) y neuroblastoma humano (SH-SY5Y) de una manera más tóxica (a una menor concentración) que el CS sin biotransformar. Estos resultados pueden ser una probable explicación de la necrosis tubular que se ha reportado en individuos que consumen estos productos de manera crónica, pero para sostener esta hipótesis es necesario realizar más experimentación que confirmen estas consecuencias. Algunas otras indagaciones en materia de toxicología deberían realizarse para tener una caracterización completa de estos compuestos, tales como estudios a corto plazo para determinar la toxicidad aguda, calculando la dosis letal que afecta al 50% de la población (DL_{50}), con la finalidad de comparar estos valores de DL_{50} entre CS y otras sustancias para revelar los niveles relativos de toxicidad de estos compuestos. También deberían realizarse estudios a largo plazo para determinar la carcinogénesis, mutagénesis y abordar más sobre la teratogénesis y los efectos multigeneracionales que pueden producir.

A pesar de la investigación constante en las tendencias de los CS, no se han podido detener el fenómeno *Spice*, debido a que la regulación de estos compuestos presenta algunos retos que dificultan el control legal a nivel mundial. Entre estos desafíos se encuentran la amplia disponibilidad en el mercado y aunque esto se ha tratado de frenar en muchos países, prohibiendo algunos CS e integrando los productos *Spice* o *K2* a la lista de sustancias prohibidas, todavía hay una gran variedad de productos disponibles en Internet, debido a las constantes

modificaciones estructurales y síntesis de nuevos CS. En relación a esto, se deben considerar aproximaciones que permitan hacer investigación más rápida, costo-eficiente y que contemple grandes grupos de compuesto químicos similares, como los estudios de relación cuantitativa estructura actividad (QSAR, por sus siglas en inglés) que generen información importante para el establecimiento de una definición genérica.

La definición genérica de estos compuestos que incluyera una gran cantidad de CS, beneficiaría en el establecimiento de una legislación aplicable, ya que algunas que se han propuesto hasta el momento solo consideran a un grupo pequeño y dejan de ser aplicables a CS de nuevas generaciones. El uso de una definición genérica para el control de los CS todavía lleva el riesgo de no cubrir todos los posibles derivados de estos compuestos, sin embargo, este enfoque parece ser el más apropiado para el control de estas sustancias, ya que la inclusión de los CS individuales al grupo I tardaría mucho, debido a que hay cientos de CS y sería un proceso interminable por la rápida sustitución y síntesis.

Otro reto que se presenta con la regulación de estas sustancias, es la falta de estandarización de un método analítico que permita detectar a los CS en fluidos corporales, por lo que demanda el rápido desarrollo y validación de métodos analíticos para detectarlos a través de la sangre y/u orina. Hasta el momento se han utilizados los métodos CG-EM y la CL-EM/EM para detección en sangre, plasma, suero, cabello, saliva y orina. Estas técnicas constituyen una herramienta potente para separar, identificar y cuantificar los componentes de mezclas complejas, como lo son los productos *Spice* y matrices biológicas, sin embargo, son muy costosas y no todos los laboratorios forenses poseen este tipo de aparatos instrumentales, por lo que es necesario desarrollar métodos con la misma sensibilidad, selectividad y con mayor facilidad de aplicación que permitan la detección con la misma eficiencia que los métodos cromatográficos asociados a la espectrometría de masas. Una alternativa serían los inmunoensayos.

Hasta el momento pocos inmunoensayos se han tratado de estandarizar y hay a la venta varios *Kits* para determinar solo algunos CS, dejando a fuera la detección de muchos compuestos, incluyendo a los CS de tercera generación tales como AB-FUBINACA, AB-CHMINACA, y AB-PINACA, por lo que sería recomendable realizar *Kits* para más CS, o en su defecto uno que pudiera detectar una gran cantidad de CS de forma simultánea con alguna estructura afín, es decir, solo para aminoalquilindoles, ciclohexilfenoles y demás categorías. Una alternativa para detectar varios CS con una característica estructural común bien definida es el reciente protocolo, desarrollado por Dronova, Smolianitski y Lev, (2016) de una técnica analítica basada en electroquímica. Esta técnica ha permitido detectar a varios CS que incluyen el grupo indol e indazol (grupo funcional presente en los CS de tercera generación), por lo que sería recomendable seguir haciendo investigación en esta técnica analítica.

En cuanto a las muestras a base de hierbas, se han empleado además de la CG-EM y la CL-EM/EM, algunas pruebas presuntivas como CCF y pruebas colorimétricas, sin embargo, éstas no son recomendables debido a las bajas concentraciones de los CS en la muestra y las posibles interferencias de la matriz, pero son una manera rápida de detectar estas drogas y se podría diseñar y/o mejorar alguna prueba colorimétrica más sensible y selectiva que abarque una amplia gama de CS.

Un desafío, mencionado a lo largo de este trabajo, es la falta de material de referencia que permita la comparación de los CS, constantemente encontrados en los productos *Spice* y fluidos corporales. Por lo que es necesario que la comunidad científica internacional, comparta en lo posible, la información, como datos o espectros obtenidos mediante espectrometría de masas y cromatografía u otras técnicas de análisis, así como aumentar los esfuerzos para aislar nuevos CS,

caracterizarlos químicamente y elaborar material de referencia con la finalidad de ampliar la disponibilidad de patrones.

IV. CONCLUSIONES

Este trabajo monográfico de actualización ha sido creado con la finalidad de brindar un panorama general sobre el fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas, específicamente los agonistas sintéticos del receptor de cannabinoides o cannabinoides sintéticos, los cuales fueron sintetizados con fines de investigación pero que en la actualidad se están utilizando como alternativas de la marihuana, convirtiéndose en las nuevas sustancias psicoactivas con mayor demanda en el mercado de las drogas y las que representan mayor riesgo al no estar completamente caracterizadas farmacológicamente.

El contenido de este trabajo monográfico de actualización brinda:

- Información del surgimiento de estas nuevas sustancias psicoactivas.
- Una clasificación actualizada de estas nuevas sustancias psicoactivas y los CS más representativos y populares hasta el momento.
- Una descripción general de los productos *Spice*, incluyendo su composición, su forma de uso y el perfil de los usuarios que consumen estos productos.
- Un estado del arte en estudios *in vitro* e *in vivo* que permiten una caracterización farmacocinética de los CS más frecuentes en los productos *Spice*.
- Casos y estudios clínicos que reportan los efectos producido en humanos tras el consumo de estas nuevas sustancias psicoactivas. Así como algunos estudios *in vivo* que explican efectos producidos en animales y que pueden ser potencialmente presentado en humanos.
- Estudios en materia de farmacología, toxicología y químicos que explican la toxicidad de estas nuevas sustancias psicoactivas y el riesgo de estas sustancias para humanos y/o animales.
- El estado del arte de las técnicas de detección e identificación de estas nuevas sustancias psicoactivas en matrices a base de hierbas y biológicas.

- Información útil para la regulación de estas nuevas sustancias psicoactivas.

Este trabajo es una recopilación de la investigación científica que hay hasta el momento de los CS y pretende crear conciencia en la comunidad científica de la necesidad de realizar más estudios que refuercen la caracterización química, farmacológica y toxicología de estas nuevas sustancias psicoactivas con la finalidad de llegar a un control legal a nivel mundial.

V. BIBLIOGRAFÍA

- AAPCC. (2016). Synthetic Cannabinoid Data. Retrieved May 2, 2016, from https://aapcc.s3.amazonaws.com/files/library/Syn_Marijuana_Web_Data_through_3.31.16.pdf
- ACMD. (2012). *Further consideration of the synthetic cannabinoids*. Retrieved from https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/119042/synthetic-cannabinoids-2012.pdf
- ACMD. (2014). *“Third Generation” Synthetic Cannabinoids*. Retrieved from https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/380161/CannabinoidsReport.pdf
- Adams, I. B., & Martin, B. R. (1996). Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*, *91*(11), 1585–1614. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1360-0443.1996.911115852.x>
- Alves, A. de O., Spaniol, B., & Linden, R. (2012). Canabinoides sintéticos: Drogas de abuso emergentes. *Revista de Psiquiatria Clínica*, *39*(4), 142–148. <http://doi.org/10.1590/S0101-60832012000400005>
- Ashton, C. H. (2001). Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *British Journal of Psychiatry*, *178*(FEB.), 101–106. <http://doi.org/10.1192/bjp.178.2.101>
- Barnes, A. J., Young, S., Spinelli, E., Martin, T. M., Klette, K. L., & Huestis, M. A. (2014). Evaluation of a homogenous enzyme immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids in urine. *Forensic Science International*, *241*, 27–34. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127333&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Barratt, M. J., Cakic, V., & Lenton, S. (2013). Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug and Alcohol Review*, *32*(2), 141–146. <http://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2012.00519.x>
- Bertram G, K. (2013). Farmacología Básica y Clínica. Retrieved June 5, 2016, from <http://www.fiuxy.net/descargas-educacion-ciencia-y-tecnologia/3767429-farmacologia-basica-y-clinica-katzung-12-edicion-descargar-pdf-gratis.html>
- Bhanushali, G. K., Jain, G., Fatima, H., Leisch, L. J., & Thornley-Brown, D. (2013). AKI associated

with synthetic cannabinoids: A case series. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(4), 523–526. <http://doi.org/10.2215/CJN.05690612>

Brents, L. K., Gallus-Zawada, A., Radomska-Pandya, A., Vasiljevik, T., Prisinzano, T. E., Fantegrossi, W. E., ... Prather, P. L. (2012). Monohydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-073 retain intermediate to high cannabinoid 1 receptor (CB1R) affinity and exhibit neutral antagonist to partial agonist activity. *Biochemical Pharmacology*, 83(7), 952–961. <http://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.01.004>

Brents, L. K., Reichard, E. E., Zimmerman, S. M., Moran, J. H., Fantegrossi, W. E., & Prather, P. L. (2011). Phase I hydroxylated metabolites of the K2 synthetic cannabinoid JWH-018 retain in vitro and in vivo cannabinoid 1 receptor affinity and activity. *PloS One*, 6(7), e21917. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0021917>

Brents, L. K., Zimmerman, S. M., Saffell, A. R., Prather, P. L., & Fantegrossi, W. E. (2013). Differential drug-drug interactions of the synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073: implications for drug abuse liability and pain therapy. *J Pharmacol Exp Ther*, 346(3), 350–361. <http://doi.org/10.1124/jpet.113.206003>

Burillo-Putze, G., Climent, B., Echarte, J. L., Munné, P., Miró, Ó., Puiguriguer, J., & Dargan, P. (2011). Drogas emergentes (I): Las «smart drugs». *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 34(2), 263–274. <http://doi.org/10.4321/S1137-66272011000200012>

Carlos, J., & Medrano, R. (2010). *Tesis Doctoral. Historia*.

Casadiago Mesa, A. F., & Lastra Bello, S. M. (2015). Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Revista Fac. Med*, 501–510. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v63n3/v63n3a18.pdf>

Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S., & Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, 144, 12–41. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>

Castaneto, M. S., Wohlfarth, A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2015a). Synthetic cannabinoids pharmacokinetics and detection methods in biological matrices. *Drug Metabolism Reviews*, 47(2), 124–174. <http://doi.org/10.3109/03602532.2015.1029635>

Castaneto, M. S., Wohlfarth, A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2015b). Synthetic cannabinoids pharmacokinetics and detection methods in biological matrices. *Drug Metabolism Reviews*, 47(2), 124–74. <http://doi.org/10.3109/03602532.2015.1029635>

Castellanos, D., & Gralnik, L. M. (2016). Synthetic cannabinoids 2015: An update for pediatricians in clinical practice. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 5(1), 16–24. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4737689&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

CDCP. (2013). *Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use--multiple states, 2012. MMWR. Morbidity and mortality weekly report* (Vol. 62). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407124>

- Cha, H. J., Lee, K.-W., Song, M.-J., Hyeon, Y.-J., Hwang, J.-Y., Jang, C.-G., ... Jeong, H.-S. (2014). Dependence Potential of the Synthetic Cannabinoids JWH-073, JWH-081, and JWH-210: In Vivo and In Vitro Approaches. *Biomolecules & Therapeutics*, 22(4), 363–9. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4131522&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Cha, H. J., Seong, Y.-H., Song, M.-J., Jeong, H.-S., Shin, J., Yun, J., ... Kim, H. S. (2015). Neurotoxicity of Synthetic Cannabinoids JWH-081 and JWH-210. *Biomolecules & Therapeutics*, 23(6), 597–603. <http://doi.org/10.4062/biomolther.2015.057>
- Chimalakonda, K. C., Bratton, S. M., Le, V.-H., Yiew, K. H., Dineva, A., Moran, C. L., ... Radominska-Pandya, A. (2011). Conjugation of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, metabolites by human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 39(10), 1967–76. Retrieved from <http://dmd.aspetjournals.org/content/39/10/1967.long>
- Chimalakonda, K. C., Seely, K. A., Bratton, S. M., Brents, L. K., Moran, C. L., Endres, G. W., ... Moran, J. H. (2012). Cytochrome P450-Mediated Oxidative Metabolism of Abused Synthetic Cannabinoids Found in K2 / Spice : Identification of Novel Cannabinoid Receptor Ligands □, 40(11), 2174–2184. <http://doi.org/10.1124/dmd.112.047530>
- Chimalakonda, K. C., Seely, K. A., Bratton, S. M., Brents, L. K., Moran, C. L., Endres, G. W., ... Moran, J. H. (2012). Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 40(11), 2174–84. Retrieved from <http://dmd.aspetjournals.org/content/40/11/2174.abstract>
- CICAD, Secretaria Seguridad Multidimensional, & Organización de los Estados Americanos-OEA. (2015). *Informe sobre Uso de Drogas en las Américas 2015*.
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas - CICAD. (2015). Informe sobre uso de Drogas en las Américas 2015. Retrieved January 19, 2016, from <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209>
- Compton, D. R., Rice, K. C., De Costa, B. R., Razdan, R. K., Melvin, L. S., Johnson, M. R., & Martin, B. R. (1993). Cannabinoid structure-activity relationships: correlation of receptor binding and in vivo activities. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265(1), 218–226.
- Couceiro, J., Sultan, H., Duranovic, S., Bell, S., & Quintas, A. (2014). Evaluation of toxic impact of the synthetic cannabinoids JWH-018 and its N-(3-hydroxypentyl) metabolite on human cell lines. *Forensic Science International*, 264, 100–105. <http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.03.024>
- Coulter, C., Garnier, M., & Moore, C. (2011). Synthetic cannabinoids in oral fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 35(7), 424–430. <http://doi.org/10.1093/anatox/35.7.424>
- De Brabanter, N., Esposito, S., Geldof, L., Lootens, L., Meuleman, P., Leroux-Roels, G., ... Van Eenoo, P. (2013). In vitro and in vivo metabolisms of 1-pentyl-3-(4-methyl-1-naphthoyl)indole (JWH-122). *Forensic Toxicology*, 31(2), 212–222. Retrieved from <https://biblio.ugent.be/publication/3095855>

- De Brabanter, N., Esposito, S., Tudela, E., Lootens, L., Meuleman, P., Leroux-Roels, G., ... Van Eenoo, P. (2013). In vivo and in vitro metabolism of the synthetic cannabinoid JWH-200. *Rapid Communications in Mass Spectrometry : RCM*, 27(18), 2115–26. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943333>
- de Jager, A. D., Warner, J. V., Henman, M., Ferguson, W., & Hall, A. (2012). LC-MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine--an Australian perspective. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 897, 22–31. <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2012.04.002>
- Debruyne, D., & Le Boisselier, R. (2015). Emerging drugs of abuse: current perspectives on synthetic cannabinoids. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 6, 113–29. <http://doi.org/10.2147/SAR.S73586>
- Diario Oficial de la Federación. (2014). *Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud*.
- Dronova, M., Smolianitski, E., & Lev, O. (2016). Electrooxidation of New Synthetic Cannabinoids: Voltammetric Determination of Drugs in Seized Street Samples and Artificial Saliva. *Analytical Chemistry*, acs.analchem.6b00368. <http://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b00368>
- EMCDDA. (2009). *Understanding the Spice Phenomenon. Thematic Papers*. Retrieved from <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/spice>
- EMCDDA. (2015). *Synthetic cannabinoids in Europe. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction*. Retrieved from file:///C:/Users/SILVA/Downloads/Synthetic cannabinoids_updated2015.pdf
- EMCDDA. (2016). EMCDDA | Synthetic cannabinoids and “Spice” profile (chemistry, effects, other names, synthesis, mode of use, pharmacology, medical use, control status). Retrieved May 17, 2016, from <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids#headersection>
- Everett, R. M., Descotes, G., Rollin, M., Greener, Y., Bradford, J. C., Benziger, D. P., & Ward, S. J. (1993). Nephrotoxicity of pravadoline maleate (WIN 48098-6) in dogs: evidence of maleic acid-induced acute tubular necrosis. *Fundamental and Applied Toxicology : Official Journal of the Society of Toxicology*, 21(1), 59–65. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8365586>
- Every-palmer, S. (2010). Barriers Increasing Risk of Hiv for Injecting Drug Users, 1859–1861. <http://doi.org/10.1186/1477-7517-6-24.5>.
- Fantegrossi, W. E., Moran, J. H., Radomska-Pandya, A., & Prather, P. L. (2014). Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to $\Delta(9)$ -THC: mechanism underlying greater toxicity? *Life Sciences*, 97(1), 45–54. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3945037&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fantegrossi, W. E., Moran, J. H., Radomska-Pandya, A., Prather, P. L., Sun, X., & Dey, S. K. (2014). Synthetic cannabinoids and potential reproductive consequences. *Life Sciences*, 97(1), 72–7.

Retrieved from
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3823745&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Fattore, L. (2016). Synthetic cannabinoids – further evidence supporting the relationship between cannabinoids and psychosis. *Biological Psychiatry*.

<http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.02.001>

Fattore, L., & Fratta, W. (2011). Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci*, 5(September), 60. <http://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00060>

Fellner, A., Benninger, F., & Djaldetti, R. (2015). Synthetic cannabinoids revealing adrenoleukodystrophy. *Journal of Clinical Neuroscience : Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.07.020>

Ferrero Álvarez, T., Pérez, L., & Menéndez Sánchez, B. (2013). Drogas emergentes: el papel de Internet. *Revista gallega de psiquiatría y neurociencias*. Asociación Gallega de Psiquiatría. Retrieved from <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5102099>

Fomby, P., & Cherlin, A. J. (2011). Hijackin of basic research: The case of Synthetic Cannabinoids, 72(2), 181–204. <http://doi.org/10.1038/nature13314.A>

Galli, J. A., Sawaya, R. A., & Friedenber, F. K. (2011). Cannabinoid hyperemesis syndrome. *Current Drug Abuse Reviews*, 4(4), 241–9. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3576702&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

García-Repetto, R., & Soria, M. L. (2011). Drogas emergentes: una perspectiva medicolegal. *Revista Española de Medicina Legal*, 37(2), 76–82. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377473211700670>

Gilbert, M. T., Sulik, K. K., Fish, E. W., Baker, L. K., Dehart, D. B., & Parnell, S. E. (2015). Dose-dependent teratogenicity of the synthetic cannabinoid CP-55,940 in mice. *Neurotoxicology and Teratology*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26708672>

Ginsburg, B. C., McMahon, L. R., Sanchez, J. J., & Javors, M. A. (2012). Purity of synthetic cannabinoids sold online for recreational use. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(1), 66–68. <http://doi.org/10.1093/jat/bkr018>

Grotenhermen, F. (2006). Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. Retrieved December 8, 2015, from http://cannabis-med.org/spanish/journal/es_2006_01_2.pdf

Guindon, J., & Hohmann, A. G. (2011). The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *British Journal of Pharmacology*, 163(7), 1447–63. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3165955&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Gurney, S. M. R., Scott, K. S., Kacinko, S. L., Presley, B. C., & Logan, B. K. (2014). Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Science Review*, 26(1), 54–76.

- Hess, C., Stockhausen, S., Kernbach-Wighton, G., & Madea, B. (2015). Death due to diabetic ketoacidosis: Induction by the consumption of synthetic cannabinoids? *Forensic Science International*, 257, e6–e11. <http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.08.012>
- Hopkins, C. Y., & Gilchrist, B. L. (2013). A case of cannabinoid hyperemesis syndrome caused by synthetic cannabinoids. *The Journal of Emergency Medicine*, 45(4), 544–6. Retrieved from <http://www.jem-journal.com/article/S0736467912014722/fulltext>
- Huffman, J. W., Szklennik, P. V., Almond, A., Bushell, K., Selley, D. E., He, H., ... Martin, B. R. (2005). 1-Pentyl-3-phenylacetylindoles, a new class of cannabimimetic indoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(18), 4110–3. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X05007481>
- Inci, R., Kelekci, K. H., Oguz, N., Karaca, S., Karadas, B., & Bayrakci, A. (2016). Dermatological aspects of synthetic cannabinoid addiction. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 9527(May), 1–7. <http://doi.org/10.3109/15569527.2016.1169541>
- Informe sobre uso de Drogas en las Américas 2015. (n.d.). Retrieved January 19, 2016, from <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209>
- K. Shanks, G. Behonick, P. Archuleta, D. J. (2014). Case reports: fatalities associated with the synthetic cannabinoid, in: AB-PINACA. Society of Forensic Toxicologists Annual Conference Abstracts, 2014. *Society of Forensic Toxicologists Annual Conference Abstracts*, 8.
- Kacinko, S. L., Xu, A., Homan, J. W., McMullin, M. M., Warrington, D. M., & Logan, B. K. (2011). Development and Validation of a Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Method for the Identification and Quantification of JWH-018, JWH-073, JWH-019, and JWH-250 in Human Whole Blood. *Journal of Analytical Toxicology*, 35(September), 386–393. <http://doi.org/10.1093/anatox/35.7.386>
- Kemp, A. M., Clark, M. S., Dobbs, T., Galli, R., Sherman, J., & Cox, R. (2015). Top Ten Facts You Need to Know About Synthetic Cannabinoids: Not So Nice Spice. *The American Journal of Medicine*. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934315010086>
- Koller, V. J., Zlabinger, G. J., Auwärter, V., Fuchs, S., & Knasmueller, S. (2013). Toxicological profiles of selected synthetic cannabinoids showing high binding affinities to the cannabinoid receptor subtype CB₁. *Archives of Toxicology*, 87(7), 1287–97. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494106>
- Kupczyk, P., Reich, A., & Szepietowski, J. C. (2009). Cannabinoid system in the skin - a possible target for future therapies in dermatology. *Experimental Dermatology*, 18(8), 669–79. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19664006>
- L, S. T., Wood, C., Friesen, M. W., & Gerona, R. R. (2013). Synthetic cannabinoid used associated with acute kidney injury. *Clinical Toxicology*, 189–190. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/15563650.2013.770870>
- Labay, L. M., Caruso, J. L., Gilson, T. P., Phipps, R. J., Knight, L. D., Lemos, N. P., ... Logan, B. K. (2016). Synthetic cannabinoid drug use as a cause or contributory cause of death. *Forensic Science International*, 260, 31–39. <http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.12.046>

- Lank, P. M., Pines, E., & Mycyk, M. B. (2013). Emergency physicians' knowledge of cannabinoid designer drugs. *West J Emerg Med*, *14*(5), 467–470.
<http://doi.org/10.5811/westjem.2013.1.14496>
- Lindigkeit, R., Boehme, A., Eiserloh, I., Luebbecke, M., Wiggermann, M., Ernst, L., & Beuerle, T. (2009). Spice: a never ending story? *Forensic Science International*, *191*(1-3), 58–63.
 Retrieved from <http://www.fsijournal.org/article/S0379073809002710/fulltext>
- Logan, B. K., Reinhold, L. E., Xu, A., & Diamond, F. X. (2012a). Identification of Synthetic Cannabinoids in Herbal Incense Blends in the United States. *Journal of Forensic Sciences*, *57*(5), 1168–1180. <http://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2012.02207.x>
- Logan, B. K., Reinhold, L. E., Xu, A., & Diamond, F. X. (2012b). Identification of Synthetic Cannabinoids in Herbal Incense Blends in the United States. *Journal of Forensic Sciences*, *57*(5), 1168–1180. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22834927>
- Loschner, A., Cihla, A., Jalali, F., & Ghamande, S. (2011). Diffuse Alveolar Hemorrhage: Add “Greenhouse Effect” to the Growing List. *Chest*, *140*(4 Meeting Abstracts), 149A–149A.
 Retrieved from <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=1088295>
- Malgor, L. A., & Valsecia, M. E. (2010). *Capítulo 8 : Farmacodependencia - Drogadicción*.
- Marijuana and the Cannabinoids. (n.d.). Retrieved March 29, 2016, from <http://download.springer.com/static/pdf/566/bok%3A978-1-59259-947-9.pdf?originUrl=http://link.springer.com/book/10.1007/978-1-59259-947-9&token2=exp=1459226897~acl=/static/pdf/566/bok%253A978-1-59259-947-9.pdf?originUrl=http%>
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, *346*(6284), 561–4. <http://doi.org/10.1038/346561a0>
- Melrose, J., Perroy, R., & Careas, S. (2015). Ley General de Salud. *Statewide Agricultural Land Use Baseline 2015*, *1*. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Mills, B., Yepes, A., & Nugent, K. (2015). Synthetic Cannabinoids. *The American Journal of the Medical Sciences*, *350*(1), 59–62. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915412170>
- Mohr, A. L. A., Ofsa, B., Keil, A. M., Simon, J. R., McMullin, M., & Logan, B. K. (2014). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection of use of the synthetic cannabinoid agonists UR-144 and XLR-11 in human urine. *Journal of Analytical Toxicology*, *38*(7), 427–31. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24908262>
- Mote, D., Lee, E., & Castro, E. (2007). Artículo de revisión Rbdomiólisis e insuficiencia renal aguda, 47–58.
- Müller, H. H., Kornhuber, J., & Sperling, W. (2015). The behavioral profile of spice and synthetic cannabinoids in humans. *Brain Research Bulletin*.
<http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.10.013>

- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, *365*(6441), 61–5. <http://doi.org/10.1038/365061a0>
- Mustata, C., Torrens, M., Pardo, R., Pérez, C., & Farré, M. (2009). Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs. *Adicciones*, *21*(3), 181–186.
- Nakajima, J., Takahashi, M., Nonaka, R., Seto, T., Suzuki, J., Yoshida, M., ... Hamano, T. (2011). Identification and quantitation of a benzoylindole (2-methoxyphenyl)(1-pentyl-1H-indol-3-yl)methanone and a naphthoylindole 1-(5-fluoropentyl-1H-indol-3-yl)-(naphthalene-1-yl)methanone (AM-2201) found in illegal products obtained via the Internet and their. *Forensic Toxicology*, *29*(2), 132–141. Retrieved from <http://link.springer.com/10.1007/s11419-011-0114-5>
- Namera, A., Kawamura, M., Nakamoto, A., Saito, T., & Nagao, M. (2015). Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicology*, *33*(2), 175–194. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4525208&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Nasser, M. W., Qamri, Z., Deol, Y. S., Smith, D., Shilo, K., Zou, X., & Ganju, R. K. (2011). Crosstalk between chemokine receptor CXCR4 and cannabinoid receptor CB2 in modulating breast cancer growth and invasion. *PloS One*, *6*(9), e23901. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3168464&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- National Institute on Drug Abuse- NIDA. (2015). *Los cannabinoides sintéticos. Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; Instituto Nacional de la Salud; Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos*. Retrieved from https://www.drugabuse.gov/sites/default/files/syntheticcannabinoidsdf_final_spanish.pdf
- Palmiere, C., Sporkert, F., Vaucher, P., Werner, D., Bardy, D., Rey, F., ... Mangin, P. (2012). Is the formula of Traub still up to date in antemortem blood glucose level estimation? *International Journal of Legal Medicine*, *126*(3), 407–13. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22327538>
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P. H., Di Marzo, V., Elphick, M. R., ... Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological Reviews*, *62*(4), 588–631. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2993256&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., & Griffin, G. (1993). Cross-tolerance between delta-9-tetrahydrocannabinol and the cannabimimetic agents, CP 55,940, WIN 55,212-2 and anandamide. *British Journal of Pharmacology*, *110*, 1483–1490. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2175863/pdf/brjpharm00725-0215.pdf>
- Picarzo, F. J. P. (n.d.). Medición del intervalo QTc.
- Poklis, J. L., Amira, D., Wise, L. E., Wiebelhaus, J. M., Haggerty, B. J., Lichtman, A. H., & Poklis, A.

- (2012). Determination of naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in mouse blood and tissue after inhalation exposure to “buzz” smoke by HPLC/MS/MS. *Biomedical Chromatography : BMC*, 26(11), 1393–8. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/221693421_Determination_of_naphthalen-1-yl-1-pentylindol-3-ylmethanone_JWH-018_in_mouse_blood_and_tissue_after_inhalation_exposure_to_'buzz'_smoke_by_HPLCMSMS
- Poklis, J. L., Amira, D., Wise, L. E., Wiebelhaus, J. M., Haggerty, B. J., & Poklis, A. (2012). Detection and disposition of JWH-018 and JWH-073 in mice after exposure to “Magic Gold” smoke. *Forensic Science International*, 220(1-3), 91–6. <http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2012.02.003>
- Qamri, Z., Preet, A., Nasser, M. W., Bass, C. E., Leone, G., Barsky, S. H., & Ganju, R. K. (2009). Synthetic cannabinoid receptor agonists inhibit tumor growth and metastasis of breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 8(11), 3117–29. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4128286&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Rajasekaran, M., Brents, L. K., Franks, L. N., Moran, J. H., & Prather, P. L. (2013). Human metabolites of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073 bind with high affinity and act as potent agonists at cannabinoid type-2 receptors. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 269(2), 100–8. <http://doi.org/10.1016/j.taap.2013.03.012>
- Rang, H. P., & Dale, M. M. (2014). *Farmacología. Elsevier*. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Rodríguez, R. (2014). El Universal - Nación - Van contra las drogas sintéticas. Retrieved May 2, 2016, from <http://archivo.eluniversal.com.mx/nacion-mexico/2014/van-contra-las-drogas-sinteticas-977918.html>
- Rogério dos Santos Alves; Alex Soares de Souza, et all. (2014). LA LEY GENERAL DE SALUD. *Igarss* 2014, (1), 1–5. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Sastre, C. B. (2010). *Universidad complutense de madrid*.
- Schlatter, J. (2014). Chapter 9 – Synthetic Cannabinoids: Synthesis and Biological Activities. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 43, pp. 291–311). Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444634306000096>
- Schmidt, M. M., Sharma, A., Schifano, F., & Feinmann, C. (2011). “Legal highs” on the net- Evaluation of UK-based Websites, products and product information. *Forensic Science International*, 206(1-3), 92–7. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073810003270>
- Seely, K. A., Lapoint, J., Moran, J. H., & Fattore, L. (2012). Spice drugs are more than harmless herbal blends: a review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(2), 234–43. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584612000899>
- Segal, H. D., Gómez-Arnau Ramírez, J., Rodríguez Salgado, B., Rabito Alcón, M. F., & Correas Lauffer, J. (2014). Panorama actual en el uso de drogas emergentes. *Salud Y Drogas*, 14(1),

47–58.

- Shanks, K. G., & Behonick, G. S. (2016). Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. *Forensic Science International*, 262, e21–e24. <http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.03.004>
- Shanks, K. G., Clark, W., & Behonick, G. (2016). Death Associated With the Use of the Synthetic Cannabinoid ADB-FUBINACA. *Journal of Analytical Toxicology*, (January), bk142. <http://doi.org/10.1093/jat/bkv142>
- Simmons, J. R., Skinner, C. G., Williams, J., Kang, C. S., Schwartz, M. D., & Wills, B. K. (2011). Intoxication from smoking “spice.” *Annals of Emergency Medicine*, 57(2), 187–188. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.08.039>
- Smart, G. (2013). UPDATE.
- Sobolevsky, T., Prasolov, I., & Rodchenkov, G. (2010). Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Science International*, 200(1-3), 141–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20430547>
- Sundström, M., Pelander, A., Angerer, V., Hutter, M., Kneisel, S., & Ojanperä, I. (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), 8463–74. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23954996>
- T. Kraemer, M. Meyer, D. Wissenbach, K. Rust, D. Bregel, M. Hopf, H. Maurer, J. W. (2005). Studies on the metabolism of JWH-18, the pharmacologically active ingredient of different misused incenses. *Saarland University*, 300.
- Tai, S., & Fantegrossi, W. E. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Current Addiction Reports*, 1(2), 129–136. <http://doi.org/10.1007/s40429-014-0014-y>
- Teske, J., Weller, J.-P., Fieguth, A., Rothämel, T., Schulz, Y., & Tröger, H. D. (2010). Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 878(27), 2659–63. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023210001558>
- Tomiyama, K., & Funada, M. (2014). Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB1 receptors and apoptotic cell death. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 274(1), 17–23. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X13004766>
- Trademarks, C. of P. and. (2001). Provisional application for parent cover sheet.
- Understanding the “Spice” phenomenon. (2015). Retrieved January 19, 2016, from [file:///C:/Users/SILVA/Downloads/att_80086_EN_Spice Thematic paper %E2%80%94 final version.pdf](file:///C:/Users/SILVA/Downloads/att_80086_EN_Spice%20Thematic%20paper%20final%20version.pdf)

- UNODC. (2011). *Synthetic cannabinoids in herbal products*. *Drugs*.
- UNODC. (2014). *Métodos recomendados para la identificación y el análisis de los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos en los materiales incautados*.
- UNODC. (2015). *Global SMART UPDATE. Segmento especial. Cannabinoides sintéticos: Datos principales sobre el grupo más numeroso y dinámico dentro de las NSP*.
- Vardakou, I., Pistos, C., & Spiliopoulou, C. (2010a). Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicology Letters*, 197(3), 157–62. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378427410015419>
- Vardakou, I., Pistos, C., & Spiliopoulou, C. (2010b). Spice drugs as a new trend: mode of action, identification and legislation. *Toxicology Letters*, 197(3), 157–62. <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.002>
- Von Der Haar, J., Talebi, S., Ghobadi, F., Singh, S., Chirurgi, R., Rajeswari, P., ... Hassen, G. W. (2015). Synthetic Cannabinoids and Their Effects on the Cardiovascular System. *The Journal of Emergency Medicine*. <http://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.10.009>
- Watanabe, S., Kuzhiumparambil, U., Winiarski, Z., & Fu, S. (2015). Biotransformation of synthetic cannabinoids JWH-018, JWH-073 and AM2201 by *Cunninghamella elegans*. *Forensic Science International*. <http://doi.org/10.1016/j.forsciint.2015.12.023>
- Wiley, J. L., Marusich, J. A., Lefever, T. W., Grabenauer, M., Moore, K. N., & Thomas, B. F. (2013). Cannabinoids in disguise: Δ^9 -tetrahydrocannabinol-like effects of tetramethylcyclopropyl ketone indoles. *Neuropharmacology*, 75, 145–54. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3865108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Wintermeyer, A., Möller, I., Thevis, M., Jübner, M., Beike, J., Rothschild, M. A., & Bender, K. (2010). In vitro phase I metabolism of the synthetic cannabimimetic JWH-018. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 398(5), 2141–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838779>
- Yeakel, J. K., & Logan, B. K. (2013). Blood synthetic cannabinoid concentrations in cases of suspected impaired driving. *Journal of Analytical Toxicology*, 37(8), 547–51. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23965292>
- Zaitso K., Katagi M., Nakanishi K., Shima N., Kamata H., Kamata T., ... Suzuki K. (2011). Comprehensive Analytical Methods of the Synthetic Cannabinoids Appearing In the Illicit Drug Market. *Japanese Journal of Forensic Science and Technology*, 16(2), 73–90. Retrieved from http://www.safetylit.org/citations/index.php?fuseaction=citations.viewdetails&citationIds%5B%5D=citjournalarticle_506449_1
- Zhao, A., Tan, M., Maung, A., Salifu, M., & Mallappallil, M. (2015). Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury Requiring Dialysis as a Result of Concomitant Use of Atypical Neuroleptics and Synthetic Cannabinoids. *Case Reports in Nephrology*, 2015, 235982. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4621326&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

- Zimmermann, U. S., Winkelmann, P. R., Pilhatsch, M., Nees, J. a, Spanagel, R., & Schulz, K. (2009). Withdrawal Phenomena and Dependence Syndrome After the Consumption of "Spice Gold." *Dtsch Arztebl International*, *106*(27), 464–467. <http://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0464>
- Znaleziona, J., Ginterova, P., Petr, J., Ondra, P., Valka, I., Sevcik, J., ... Maier, V. (2015). Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques - a review. *Anal Chim Acta*, *874*, 11–25. <http://doi.org/10.1016/j.aca.2014.12.055>