



**Centros de Integración
Juvenil A.C.**

**Especialidad para el Tratamiento de las Adicciones
9° Generación 2012 – 2013**

**Artículo de Revisión Sistemizada
Para concluir el Programa Académico de la Especialidad para
el Tratamiento de las Adicciones**

Catinonas una revisión sistemizada

Alumno: Dr. José Luis Hernández Pérez

Firma

Asesor: Dr. Juan Antonio Sotelo Meléndez

Firma

Ciudad de México, 31 de Marzo 2014

Introducción

Las Catinonas son un grupo de alcaloides que se pueden extraer de las hojas frescas de la planta *Catha edulis* (khat). Estructuralmente son muy similares a las anfetaminas. Debido a sus efectos psicoestimulantes estos compuestos son usados por millones de personas en todo el mundo, principalmente en África y el Medio Oriente. (1, 2) Desde hace más de 40 años fueron reportadas como drogas de abuso en la Convención de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, Sin embargo en los últimos años su venta y consumo ha sido propagado por todo el mundo principalmente en Europa, Oceanía y América del Norte; Cuando las llamadas "Sales de baño" resurgieron a finales de la década pasada, ganaron rápidamente popularidad en los E.U.A. y Europa como "drogas legales." (17) Por su parte el "The National Institute on Drug Abuse" (NIDA) en un comunicado revisado en Noviembre del 2012, donde realiza reportes de intoxicación grave y describe los efectos peligrosos para la salud asociados con el uso de las Catinonas, han hecho que estas sustancias sean consideradas como un tema de salud pública grave con un creciente problema de seguridad social ya que varios delitos graves han sido reportadas relacionadas con el uso de estas sustancias por el U.S.A. Department of Justice National Drug Intelligence Center. (31)

En México poco es lo que se tiene reportado tanto a nivel científico, jurídico así como a nivel social, sobre estas sustancias de abuso siendo muy importante para las alertas sanitarias lo que permitirá realizar programas en los tres niveles de atención preventiva.

Palabras Clave: Catinonas, Cathinones, Catinonas Sintéticas, Cathinones Synthetics. Khat, Mefedrona, Mephedrone, Sales de Baño, Bath Salts.

Origen de las Catinonas

Botánica:

Arbusto o árbol de pequeño a gran tamaño, su altura puede variar desde 1 a 25 metros, presenta ramas redondeadas y estrechas hojas opuestas con pecíolos de más de 10 mm de longitud. La parte más ancha de sus hojas elípticas u oblongadas miden de 3,5 a 11 cms x 1 a 4,5 cms con ángulo agudo u obtuso con el vértice de color verde grisáceo. (1,2) Aproximadamente 100 gramos de hojas frescas contienen desde 36 hasta 343 mg de catinonas.

Distribución y hábitat

La *Catha edulis*, originaria de Etiopía, está ampliamente distribuida en el continente africano principalmente en la región oriental: Kenya, Etiopía Uganda, Sudan, Tanzania, Este de Zaire y en la parte Sur de Sudáfrica. También se sabe que es cultivada en Madagascar, Yemen desde hace mucho tiempo; más recientemente ha sido introducida en Somalia, y Arabia Saudita. (1,2) Crece en zonas que varían de valles submontañosos a bosques o selvas arbolados de una altitud que varía entre 1000 a 2100 metros con un promedio de 800 metros, la planta requiere mucha lluvia y crece mejor en suelos ácidos y arcillosos bien drenados; con muchos cuidados puede incluso cosecharse hasta 4 veces en el mismo año.(1,2)

Nombres Comunes:

Según donde se cultive o se consuma ha recibido variados nombres, muchas veces en relación a sus efectos, otras por cuestiones de índole cultural pues ha sido incorporada en rituales religiosos, sociales e incluso a nivel laboral. Por ejemplo en Tanzania Las personas mastican las hojas para aguantar las jornadas laborales, en Etiopía los jóvenes la consumen por razones sociales y psicológicas; Otra vez más, el nombre se debe solo a una modificación del termino de origen o la jerga dentro del argot de los consumidores: pero en la mayor parte de la literatura se conoce como Khat. (2,4)

A continuación se enlista una serie de nombres usados en diferentes países. Arabia Saudita: Gat, Kat, Khat, Qat., Etiopía: Chat (amárico), Chati, Jimmae (oromiña), Somalia: Qaad, Jaat, Qat, Kenya: Kat, Muringi, Meongi, Uganda: Musutate, Matabungwa, Tanzania: Milongue, Mulungi, Warfo, Warfi, Malawi: Mutsawiri, Mdimamadzi, Mozambique: Mutsawari, M'tianali, M'tiaguari, Sudáfrica: Té de Bushman. (1,3,4,5)

Actualmente el NIDA reporta en un comunicado que estas sustancias se venden por Internet y en el mercado negro con diversos nombres como “ola de marfil”, “paloma roja”, “seda azul”, “séptimo cielo”, “cielo de vainilla” y “cara cortada” en español; y “Ivory Wave”, “Bloom”, “Cloud Nine”, “Lunar Wave”, “Cat”, “4-MMC”, “Mcat”, “subcoca” “Vanilla Sky”, “White Lightning” y “Scarface” en inglés. (5,18, 21,33)

Cabe Hacer mención que hoy en día la tecnología juega un papel en cuanto a la adquisición de este tipo de sustancias; La mefedrona y otras catinonas en su mayoría se venden a través de Internet y en los " head shops " que son sitios en la web de venta de compuestos a base de catinonas, donde normalmente muestran una advertencia de que los compuestos "no son para el consumo humano" y de esta manera evitan la confiscación legal. En su lugar, se venden como productos químicos de investigación, 'sales de baño' o más comúnmente, como fertilizantes o alimentos para plantas vegetales, limpiadores de joyas o de teléfonos celulares. Sin embargo, ninguna de los catinonas tiene alguna eficacia reconocida como un abono para las plantas ni serían adecuadamente funcionales como sales de baño. (1,5,18,27,32)

Formas de presentación y prevalencia de consumo:

La hoja de khat, fue la primera forma de presentación de consumo, actualmente se sigue usando ya sea fresca o seca, en la primera forma por lo general se mastica por su efecto estimulante, se ha llegado a describir la forma en cómo se ve y los sonidos al momento de masticar las hojas como: " mejillas abultadas, dientes verdes y el escupir los residuos." (4) En la forma seca normalmente se empapa en algún líquido al mezclarla con bebidas de cola, cafeína o bebidas energéticas; En ocasiones se utiliza alcohol para disminuir los efectos estimulantes de Khat como el insomnio o la inquietud, otras veces se bebe como una tizana, y otras formas de consumo son: fumada o la forma seca se pone a calentar para humedecerla, ablandarla y mezclarla en la comida (Nabuzoka y Badha 2000). (4)

La Oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito (UNODC) en su Programa mundial de vigilancia: análisis, informes y tendencias sobre drogas sintéticas (SMART) informo en un comunicado publicado en Marzo del 2013 que “América del Norte sigue siendo un importante mercado de estimulantes tipo anfetamina (ETA), especialmente de metanfetamina, éxtasis y catinonas.(16)

Las Catinonas sintéticas como la Mefedrona se venden generalmente como polvos blancos, cristalinos, o marrón, también en forma de capsulas, la presentación en tabletas es menos común, a menudo se anuncian según el grado

de pureza como por ejemplo "alto" (>95%) o medio (<95 y >60). En el Informe CairScotland del 2010 se reportó que las sales de baño se vendían originalmente en forma de cápsulas, pero ahora con más frecuencia en bolsas de 1 gramo también se informó que los precios varían entre 10 y 15 Euros. (2,5,18,33)

Las dosis varían en promedio entre 1 y 5 mgs para MDPV y 200 mgs. o más para mefedrona; Algunos usuarios de mefedrona refieren que una "re- dosificación" por atracones para prolongar la experiencia eufórica, dando lugar a 1 a 2 gramos al ser consumidos en una sesión siendo muy común debido a que algunas catinonas sintéticas tienen una corta duración de acción.

Las modalidades más comunes de consumo de catinonas sintéticas son: Por aspiración, inhalación, e ingerida a menudo después de envolverla en papel de seda "bombing". La administración sublingual, rectal, intramuscular e intravenosa también se han descrito (Carhart-Harris et al, 2011, fórum sobre drogas 2012). Independientemente de las modalidades de consumo, los efectos psicoactivos suelen ser los mismos, pero el consumo parenteral podría producir una duración de acción más corta. (2,8,10,18,33) En el año 2005 en Odessa Ucrania se identificó una anfetamina sintética de fabricación casera con la combinación entre metanfetamina y metcatinona, misma que es producida a partir de medicamentos para resfriados y productos químicos domésticos dicha combinación se denomina Boltushka misma que se consume principalmente por vía intravenosa. (26)

También es común entre los usuarios que el consumo de catinonas sintéticas sea en combinación o en asociación con otros fármacos a fin de mejorar los efectos deseados o reducir los efectos nocivos; En particular, las combinaciones más reportadas son con cocaína, anfetaminas, metanfetaminas, cafeína, alucinógenos, y otras catinonas sintéticas para mejorar sus efectos entactógenos; El alcohol se utiliza para contrarrestar los efectos estimulantes como por ejemplo la taquicardia, con zopiclona para producir alucinaciones visuales, la pregabalina, famotidina, omeprazol, y domperidona para contrarrestar el dolor de estómago secundario que es común con el uso, los opiáceos para obtener efectos semejantes al speedball de hecho está ganando popularidad entre heroinómanos; Cannabis y benzodiazepinas para contrarrestar la ansiedad (fórum sobre drogas 2012). En la actualidad las catinonas son una alternativa legal con respecto al uso de otras drogas principalmente de tipo estimulantes (2,8,10,18)

En una encuesta transversal de autoreporte realizada en Reino Unido que incluyó más de 2.000 personas, la mefedrona fue la cuarta droga más consumida en el último mes después de Cannabis, éxtasis y cocaína en polvo. Los datos de la encuesta muestran que el 41,7 % de los entrevistados indicaron que nunca habían

utilizado la mefedrona, el 33,6 % la uso en el mes anterior. Estos datos sugirieron que el uso de mefedrona era un nuevo fenómeno desde la prevalencia del último mes. La catinona sintética Metilona había sido probada en un 7,5 % de los encuestados en el último mes y un 10,8 % a lo largo de su vida. Los datos del Servicio Nacional de Información sobre Venenos (SNIP) muestran que las consultas telefónicas y accesos a centros toxicológicos (TOXBAS) relacionados con uso de catinonas aumentaron considerablemente durante la última parte de 2009 a 2010. (18) Los implicados más comúnmente en consulta fueron hombres (razón de 2 a 1 con respecto a mujeres) y mantienen un perfil de edad similares a los de usuarios de MDMA con la mayor proporción en grupos de edad entre 10-19 años y los 20-29 años, en comparación a la cocaína que tiene una mayor proporción de consultas relacionada a los grupos de edad de entre 20-29 años y 30-39 años respectivamente. (18)

Antecedentes Históricos de importancia

Aunque la historia de la química de *Khat* se remonta a más de 100 años, es aún controvertida la composición química de sus productos naturales y el progreso en su descubrimiento ha sido lento y controvertido. La naturaleza de la química de sus principios activos ha dependido del acceso y la metodología empleada. Algunos autores han tenido resultados desfavorables debido al hecho de que esta planta se consume fresca y no seca, por lo que algunos de sus resultados químicos o conclusiones farmacológicas se basan en trabajos realizados con la planta ya seca.

Esta historia puede ser dividida arbitrariamente en 3 períodos:

El primero comenzó en 1870, cuando *Flukiger* consideró en sus trabajos la presencia de la cafeína como estimulante principal. Después él mismo, conjuntamente con *Geroch*, determinaron que la cafeína no estaba presente en el *Khat*, pero hallaron un alcaloide que llamaron "*Katin*". Posteriormente otros autores separaron este compuesto en varios productos similares bajo diferentes nombres (*Celastrin*, *Cathin*, *Cathinin* y *Cathidin*).

Un segundo e importante paso lo obtuvo *Wolf* con sus trabajos, quien estableció la identidad de esta "cathin" con la *Norpseudoefedrina* (NPE). Este resultado representó un sólido paso en un período de más de 30 años en el cual no se obtuvieron más progresos sustanciales. Algunos autores concluyeron que la NPE era el único alcaloide presente.

Tercer periodo: La presente era de la química del Khat comenzó con los trabajos de *Brilla*, quien fue el primero que estudio las plantas frescas y observó que estas mostraban diferentes características fisicoquímicas y un mayor efecto sobre la actividad locomotora que las que mostraban los preparados con amino oxalato en plantas secas y las Investigaciones químicas continuaron en los últimos decenios por recomendación de la OMS y de la Comisión de Narcóticos y Drogas de las Naciones Unidas con el inició de un programa en los Laboratorios de estas corporaciones para determinar los compuestos químicos de *Khat* presentes en plantas frescas o material bien preservado.

Por su parte y casi al mismo tiempo *Schorro*, en la Universidad de Nottingham, comenzó a analizar los componentes del *Khat*. Estos esfuerzos que comenzaron separadamente se unieron y contribuyeron a un rápido progreso en este campo y como resultado de este esfuerzo conjunto se descubrieron una serie de alcaloides llamados *Catheludim*, extraídos de muestras de *Khat* etíope y keniano.

Hacia finales de los años sesenta ya se habían identificado algunas catinonas y poco tiempo después las siguientes: Metcatinona, dietilpropion, catinona y pirovalerona que se enlistaron bajo el Uso Indebido de Drogas de 1971. (18)

En un comunicado La mefedrona apareció por primera vez en Europa en el 2007 y su popularidad aumentó entre los jóvenes consumidores de drogas, lo que originó una demanda específica de esta sustancia. Además, podía conseguirse fácilmente a través de Internet, donde se vendía como una alternativa legal a la cocaína o al éxtasis. En 2009 se incautaron cantidades importantes de mefedrona en Alemania, Holanda, Suecia y Reino Unido. (17) Más recientemente se han identificado como los principales precursores de catinonas sintéticas como la Mefedrona a China y Reino Unido. (18)

Clasificación:

Las Catinonas en la actualidad se clasifican dentro del grupo de drogas emergentes, como Estimulantes tipo anfetaminas (ETA) o sustancias de diseño tipo anfetaminicas, también ha llegado a formar parte del grupo de drogas “legales” (17) y a grandes rasgos las catinonas como tal, se pueden clasificar en 2 grandes grupos: Catinonas Naturales o Vegetales y Catinonas Sintéticas

1.-Catinonas Vegetales o Naturales

Las Catinonas vegetales son alcaloides naturales fenilalquilamina presentes en la planta de khat (*Catha edulis*). La catinonas naturales principalmente presentes en khat son: catinona y catina.

La Catinona: es el más abundante y potente, es un compuesto beta-ceto análogo de las anfetaminas con un peso molecular de 149,19 gramos/mol. Esta molécula, denominada formalmente S-(-)-2-amino-1- fenil-propan-1-ona, es más lábil en presencia de oxígeno con el cual se oxida y se descompone en unos pocos días de la recolección. El producto almacenado pierde actividad rápidamente, convirtiéndose fisiológicamente inactiva después de aproximadamente 36 horas. Es por esta razón que para la máxima potencia de Khat debe ser recogido por la mañana y masticado de la tarde como sucede desde hace varios siglos en Etiopia, Sudáfrica etc., (2,19)

La Catina, oficialmente llamado en química 1S 2S no pseudoefedrina, surge del metabolismo de la catinona en la planta madura. Este compuesto, tiene un peso molecular de 151.21 gramos/mol, es uno de los isómeros ópticos de fenilpropanolamina; produce efectos similares a las anfetaminas pero es menos potente que la catinona. (2,19)

Farmacología de Catinonas Vegetales o Naturales

Al igual que las anfetaminas, la catina y catinona son estimulantes del sistema nervioso (SNC), pero su potencia es menor. Estos alcaloides provocan la liberación de catecolaminas desde la región pre-sináptica en sitios de almacenamiento en el sistema nervioso central y periférico (Kalix,1986; Schechter 1990). Además, estas moléculas también pueden tener efectos de inhibición de la monoamina oxidasa (Nencini et al., 1984). Los efectos psicotrópicos de khat comienzan después de 1 hora de la masticación y su duración de acción es de aproximadamente 3 horas (Kalix, 1996). Los niveles plasmáticos máximos de catinona se obtienen 1.5 a 3.5 horas después del inicio de la masticación mientras es apenas detectable después de las 8 horas. El metabolismo de primer paso de la catinona en el hígado conduce a la formación de la norefedrina. Sólo el 2% de la catinona se excreta sin modificar en la orina. La vida media de eliminación de catina y catinona son 5.2 ± 3.4 y $1.5 \pm 0,8$ horas, respectivamente. (43,44)

Toxicología de las catinonas naturales

Los datos clínicos han demostrado que la catina y catinona causan un aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, euforia, incremento en el estado de alerta e hiperactividad psicomotora (Brenneisen et al. 1990). Varios estudios han demostrado que el uso crónico de esta planta puede producir diversos efectos nocivos tales como aumento de la incidencia de enfermedad coronaria aguda, enfermedad vascular cerebral, vasoespasmo, infarto agudo al

miocardio, esofagitis, gastritis, lesiones queratósicas orales y toxicidad hepática (Al- Halbori , 2005).(43, 44,45,46,47)

Por otra parte, insomnio, depresión, anorexia, psicosis y alteraciones en la memoria de trabajo se han reportado después uso crónico e incluso ocasional de khat (Balint et al. 2009, Colzato et al, 2011). En particular, el consumo de khat puede exacerbar los síntomas psicóticos en personas con antecedentes personales o hereditarios de psicosis. (Yousef et al.1995). Diversos estudios publicados sugieren que el consumo de khat puede inducir abuso, tolerancia y dependencia. Aunque parece ser menos probable que por otros estimulantes como anfetaminas o por cocaína. (Halbach 1972). La Tolerancia inducida por Khat parece ser más rápida que la inducida por las anfetaminas y recientemente se ha identificado tolerancia cruzada con las anfetaminas. (Foltin y Schuster.1982) Por último, se ha informado de un síndrome de abstinencia después de la suspensión que se caracteriza por insomnio, falta de concentración, craving, pesadillas y un ligero temblor (Al-Halbori, 2005). (2,39)

2.- Catinonas sintéticas

Química

La mayoría de los catinonas sintéticas aparecieron en el mercado negro de las drogas desde mediados de la década del año 2000 al 2010, actualmente se ha identificado por la OMS 44 catinonas sintéticas, varias de ellas con potencial de abuso como por ejemplo: Mefedrona, Metcatinona, Metilona, Pirovalerona, flefedrona (sintetizada a partir de la efedrina) entre otros (6,22,39) Las Catinonas sintéticas son análogos de las catinonas naturales. Químicamente están estrechamente relacionadas con la familia fenetilamina y se forman por la sustitución de un anillo, que difieren sólo por un grupo funcional ceto unido en el carbono beta en la cadena de amino alquilo con enlace al anillo de fenilo. Al igual que las fenetilaminas, estos compuestos pueden existir en dos formas estereoisómeras, que pueden tener diferentes potencias y su sustitución en anillos son mezclas racémicas. (Zaitus et al. 2009). También se cree que la racemización de todas las catinonas sintéticas pueden pasar a través de tautomería ceto-enol debido a que dos de sus isómeros se diferencian sólo en la posición de un grupo funcional. (2) Las catinonas sintéticas también se pueden reorganizar a través de un dímero dihidropirazina para formar las llamadas "Isocathinonas". Estas moléculas son o bien N - aciladas o su átomo de nitrógeno es parte de un anillo de pirrolidina, y la mayoría se producen como sales de hidrocloreuro. (Gibbons y Zloh. 2010) (39)

A excepción de los derivados de pirrolidina, que son generalmente menos lipófilicos y menos capaces de cruzar la barrera hematoencefálica y, en consecuencia, menos potentes que los análogos de la feniletilamina.

Los derivados de pirrolidina tales como 3,4-Metilenedioxipirovalerona (MDPV) y 3,4-Metilenedioxialfa-pirrolidinopropiofenona (MDPPP) son un subgrupo de derivados de catinona muy lipófilicos que comparten el mismo esqueleto de la pirovalerona.

En particular, el MDPV incluye en su estructura química un átomo de nitrógeno unido a tres átomos de carbono que componen un grupo amino terciario que es responsable de la alta solubilidad de este compuesto en disolventes orgánicos. (Gibbons y Zloh 2010; Dargan et al, 2011)

Otras drogas en esta clase incluyen: el psicoestimulante metcatinona, el antidepresivo y agente para dejar de fumar bupropion, algunos agentes antiespasmódicos como la eperisona y tolperisona y el agente anoréxico dietilpropión. (34)

Farmacología de las catinonas sintéticas

Hay muy pocos datos sobre la farmacocinética humana y la farmacodinamia de las catinonas sintéticas. Al igual que las anfetaminas, estas ejercen sus efectos estimulantes a través de aumento de la concentración sináptica de las catecolaminas, tales como la dopamina, serotonina y la norepinefrina. (11, 22,30,38)

Estas moléculas inhiben los transportadores de receptación de monoaminas que producen una disminución de la depuración de los neurotransmisores de la sinapsis. Por otra parte, pueden causar la liberación de aminas biógenas de los almacenes intracelulares (2,7,22,21,30)

Al parecer cada Catinona tiene más afinidad por cierto tipo de transportadores, en un estudio en ratas donde se comparo la afinidad de tres derivados de catinonas sintéticas: Butilona, metilona y mefedrona se concluyo que Metilona fue el compuesto más potente al inhibir tanto al 5-HT y el transportador de dopamina. La mefedrona se encontró que era el derivado con más alta afinidad por el transportador vesicular- 2 de monoaminas que causa la inhibición de la captación de dopamina y la afinidad de estas catinonas para los receptores 5-HT2A fue similar a la de la MDMA lo que podría tener implicaciones desde el punto de vista farmacológico. La Butilona y la metilona inducen aumento de actividad psicomotriz a través de la activación de receptores 5-HT2A y el subsecuente

aumento de dopamina extracelular y la Metilona es el más potente inhibidor de la recaptación de dopamina. Por su parte el incremento de actividad psicomotriz inducida por la inhibición de recaptación de serotonina por la mefedrona era dependiente del contenido vesicular de la 5HT y su potencia en la inhibición de la captación de noradrenalina sugiere un efecto simpático de esta catinona (35,38), también se ha observado que existe un efecto sinérgico de Metilona particularmente con metanfetaminas en la toxicidad celular, ya que esta catinona por sí sola no tiene efectos citotóxicos salvo que sea ingerido a grandes dosis. (41)

En otro estudio en ratas se demostró que las actividades de los dos enzimas de la biosíntesis de neurotransmisores: la tirosina hidroxilasa y triptófano hidroxilasa, se redujo después de la administración de metcatinona, conduciendo a la reducción de las concentraciones de dopamina, serotonina y sus metabolitos, respectivamente, en la corteza frontal, hipocampo y el neocórtex. (11)

Las Catinonas sintéticas generalmente son menos capaces que las anfetaminas de cruzar la barrera hematoencefálica debido a que el grupo beta-ceto provoca un aumento de su polaridad. A diferencia de otros estimulantes, las catinonas sintéticas derivadas de pirrolidina tienen una mayor capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica porque su anillo de pirrolidina le confiere una baja polaridad. (2,10,20)

En un estudio en ratas donde se les administró Metilona intravenosa, se observó que esta sustancia posee una adicción potencial similar o mayor que MDMA, sin embargo, los patrones de auto-administración y efectos sobre la función de recompensa del cerebro sugieren que la Metilona puede tener un menor potencial para el abuso y el uso compulsivo que otros psicoestimulantes (21)

La alfa-pirrolidinopentiofenona α -PVP o alfa-PVP es una droga de diseño del tipo catinona que fue creada en la década de los 60s pero que resurgió recientemente, actualmente se sabe a través de estudios experimentales en ratones que libera dopamina a nivel estriatal al inhibir el transportador de dopamina al actuar en los receptores D1 y D2. (25)

Otro experimento donde se evaluó distintas catinonas como: La mefedrona, metilona, etilona, butilona y nafilona se observó que estas actuaban como inhibidores de la recaptación de monoamina no selectivos, similar a la cocaína. Estas sustancias también inducen la liberación de 5-HT, similar a 3,4-metilendioxitmetanfetamina (MDMA, éxtasis) y otras sustancias entactógenas.

Las Catinonas, metcatinona y Fledrona, similares a la anfetaminas y la metanfetaminas, actuaban como inhibidores preferenciales de captación de DA y NA al inducir la liberación de DA. La Pirovalerona y 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) fueron altamente potentes y selectivas del transportador de DA y NA pero a diferencia de los inhibidores de las anfetaminas no evocan la liberación de monoaminas. Las anfetaminas del tipo no b-ceto se ligan en receptores de amina-asociado a un ligando, mientras que las catinonas no. Como conclusión se observó que todas las sales de catinonas mostraron alta permeabilidad por la barrera hematoencefálica i donde la mefedrona y la MDPV exhibieron particularmente la más alta permeabilidad. (49) Los estudios sobre el metabolismo de las catinonas sintéticas han demostrado que son N-desmetiladas, donde su grupo ceto se reduce a hidroxilo y los grupos con anillo alquilo son oxidados (Meyer y Maurer, 2010).

El metabolismo primario de Metilona, Etilona y butilona comienza con la desmetilación del anillo metilendioxi, seguido por O-metilación en 4-hidroxi-3-metoxi o 3-hidroxi-4-metoximetilcatinona mediada por la catecol o metiltransferasa (COM). Estos metabolitos son parcialmente conjugado con glucurónidos y sulfatos; siendo excretados en la orina junto con moléculas sin metabolizar. (21)

La N-desalquilación parece ser una vía menor para el metabolismo de estas moléculas (Zaitucreadas et al 2009). La Mefedrona es N-desmetilada a una amina primaria, posteriormente los restos cetónicos son reducidos a alcoholes. Algunos de los alcoholes son conjugados con glucurónidos y sulfatos, posteriormente se excretan en la orina (Meyer et al. 2010) (2,7,8,20)

Toxicología de las catinonas sintéticas

Las Catinonas sintéticas han recibido gran popularidad, sobre todo entre los jóvenes, por sus efectos parecidos a la cocaína y anfetaminas. En particular, los efectos estimulantes de estas drogas se han comparado al metilfenidato, a dosis bajas, y la cocaína o anfetaminas, a dosis altas. (Scribd 2012)(37)

La información actualmente disponible sobre la toxicología humana a corto y largo plazo y los efectos de estas drogas de diseño son muy limitados. Los efectos deseados reportados por los usuarios en el periodo de "High" que varía según la sustancia empleada y la vía de administración incluyen: aumento de la sociabilidad, la energía, el rendimiento sexual, la libido, euforia, empatía y la capacidad laboral por incremento de la velocidad psicomotora, aumento de la intensidad de experiencias sensoriales, y distorsiones de la percepción a dosis altas. (Winstock et al. 2011) (30,37)

Los usuarios también informan que después de algunos minutos a varias horas del periodo de "High", se experimenta un período de "come down" por muchos usuarios que genera sentimientos de ansiedad, agitación, disforia, despersonalización y el deseo intenso de consumo o craving. Otros efectos adversos que pueden ser muy prolongados como por ejemplo: ataque de pánico, temblores, agitación, insomnio, náuseas, dolor de cabeza, zumbido de oídos, vértigo, espasmos musculares, mareos, aumento del ritmo cardíaco, visión borrosa, alucinaciones visuales o auditivas confusión, dificultad para la memoria a corto plazo, anhedonia, depresión, pensamientos suicidas, psicosis principalmente de tipo paranoide que incluso puede tener una duración de poco mas de 5 días, existe información de desarrollo de signos de tolerancia y dependencia.(Winstock et al, 2010; fórum sobre drogas 2012). (2,8,10,20,28,33)

La toxicidad aguda incluye síntomas principalmente a nivel neurológico, cardiovascular y psicopatológico tales como: Agitación psicomotriz, automatismos motores, parkinsonismo, temblores , taquicardia, dolor toracico, cambios en el segmento S-T y Q-T, hipertensión, hipertermia, midriasis, mareos, delirios, psicosis paranoide que puede durar varios días y desencadenar comportamientos violentos, depresión, ataques de pánico, cambios a largo plazo en la función cognitiva y la estabilidad emocional, rabdomiólisis, dolor abdominal, vómito, daño renal, hiponatremia, dolor de cabeza, convulsiones, parkinsonismo, hiperreflexia, parestesia, hipercinesia y edema cerebral (Borek y Holstege 2012; Durham 2011, Panders y Gestring 2011, Regan et al, 2011) . (7,8,10,12,13,42,47) incluso un caso de síndrome serotoninérgico inducido por MDPV donde el paciente fue tratado con benzodiazepinas y ciproheptadina durante 8 días con lenta resolución de la sintomatología. (Mugele et al. 2012).(23) Algunos reportes de este síndrome han sido letales para los consumidores. (40) En la literatura se ha reportado varios casos de toxicidad severa aguda y muertes relacionadas con el consumo de catinonas sintéticas. (ACEP 2012; Wood et al. 2010,) (23,28,36) Los pacientes con intoxicación aguda relacionados con mefedrona también han demostrado vasoconstricción grave en las extremidades, decoloración y erupciones en la piel y bruxismo (Durham 2011, Panders y Gestring. 2011, Regan et al. 2011). (23,28,36)

Complicaciones Medicas por uso de Catinonas

Estudios preclínicos han demostrado que las catinonas causan varios trastornos del sistema cardiovascular incluyendo constricción de las arterias coronarias con oclusión total o lesión al endotelio, aumento de la presión arterial, taquicardia,

arritmias y acción inotrópica y cronotrópica positiva lo que incrementa el riesgo de infarto agudo al miocardio.(52)

El uso a largo plazo puede causar un aumento de en la morbilidad de la diabetes mellitus tipo 2, cardiopatías como endocarditis infecciosa en los usuarios de Catinonas intravenosas e incluso en los masticadores de Khat, cardiopatía isquémica, ulceración duodenal, inflamación hepática, isquemia cerebrovascular y embolia cerebral, insuficiencia renal, rabdomiolisis. (2,7,28,48)

Se ha demostrado que el contacto directo de la mucosa con los componentes de las hojas durante la masticación puede aumentar el riesgo de cáncer gastrointestinal, además neoplasias en cerebro y tórax (3,4,15,19,48) También puede influir en la función reproductiva al reducir la calidad de los espermatozoides, (disminución de la motilidad y anomalías en la producción, como se ha visto hasta en el 65% de los hombres con consumo crónico de khat). (4,48)

El uso de Khat durante el embarazo puede causar trastornos del flujo de sangre entre la madre y la placenta, lo que resulta en aumento de la mortalidad y disminución de la masa corporal del recién nacido.(19) Además diversos estudios han reportado que en mujeres embarazadas consumidoras de Khat presentan más riesgo de desarrollar anemia en comparación a las no consumidoras.(51)

En individuos con trastornos psicóticos crónicos preexistentes se ha visto que los hace más resistentes a tratamiento o la exacerbación de los cuadros psicóticos es más severa con conducta mas desorganizada, agresividad auto o heterodirigida, entre otros trastornos mentales existe una asociado con cuadros de delirium, hiperactividad, insomnio, ansiedad e irritabilidad. (20,28) Se debe tener especial precaución con el uso de psicofármacos serotoninérgicos ya que existen reportes de síndrome serotoninérgico durante la intoxicación con catinonas. (40)

Existen reportes de que el consumo de khat perjudica tanto la flexibilidad cognitiva y la actualización de la información mental en los individuos consumidores (24)

En el año 2005 en Odessa población al sur de Ucrania experimento rápidamente un aumento de la epidemia de VIH y la mayoría de los casos se atribuyo a uso de esta droga por inyección intravenosa. Según la Organización Mundial de la salud. (OMS) (26) También existen otros estudios que hablan acerca de la relación entre consumo de Khat y comportamientos sexuales de riesgo en Jóvenes que los predisponen a enfermedades de transmisión sexual, y embarazos no planeados. (50,53)

El uso a largo plazo por vía intravenosa se asocia con la pérdida de peso, caquexia, alteraciones del sistema inmune lo que genera infecciones sistémicas o localizadas a nivel de piel y cardiovascular, por ejemplo, tromboflebitis, abscesos, endocarditis y septicemia. (28,48,52)

Catinonas y Legislación

El mercado de las nuevas drogas se caracteriza por la rapidez con la que los proveedores responden a la imposición de medidas de control, ofreciendo alternativas nuevas a productos de uso restringido y una de las estrategias de la oferta de este tipo de sustancias ha sido el poner a la venta este tipo de sustancias a través de sitios en internet como sales de baño donde normalmente muestran una advertencia de que los compuestos "no son para el consumo humano" y de esta manera evitan la confiscación legal. En su lugar, se venden como productos químicos de investigación, 'sales de baño' o más comúnmente, como fertilizantes o alimentos para plantas vegetales, limpiadores de joyas o de teléfonos celulares que pasan desapercibidos por las autoridades que no tiene experiencia en el tema, evitando su detección y evadiendo la justicia, pero cada día se detectan mas este delito y según cada país existen penas tanto económicas como penales por ser tipificado como delito grave. (4,5,27)

La mayor parte de las 41 sustancias psicotrópicas nuevas identificadas en 2010 son catinonas sintéticas. Con un total de 15 nuevas sustancias derivadas, las catinonas sintéticas constituyen actualmente, después de las fenetilaminas, la segunda familia más grande de drogas vigiladas a través del sistema de alerta temprana Europeo (27) Cabe hacer mención que en 2010 se notificaron por primera vez derivados de la fenciclidina (PCP) metcatinona y ketamina, drogas establecidas y utilizadas actualmente y en el pasado para la medicina humana o veterinaria (27)

La emergencia de nuevas drogas basadas en medicinas con un riesgo conocido de abuso es un ejemplo de cómo la innovación en el mercado ilegal requiere una respuesta conjunta de las autoridades responsables de la regulación de medicamentos y control de las drogas.(27) En 2010, la mefedrona (4-metilmecatinona) se convirtió en el primer derivado de la catinona objeto de una evaluación formal de riesgos y dentro de las estrategias utilizadas para su evaluación fue la realización por internet y cara a cara de entrevistas a usuarios de estas drogas, lo que permitió una información rápida para implementar estrategias, cabe hacer mención que la Junta Europea da en su informe las directrices estratégicas de evaluación y riesgos mismas que se aplicaron por primera vez en 2010 con la mefedrona.(OEDT, 2010c). Dichas directrices

proporcionan un marco conceptual para realizar una evaluación sólida y basada en datos científicos, en el momento oportuno y con unas fuentes de información limitadas. Los principales aspectos considerados son: riesgos sanitarios y sociales, fabricación y tráfico, relación con la delincuencia organizada y posibles consecuencias de las medidas de control.

Las directrices tienen en cuenta todos los factores que van de acuerdo con los Convenios de Naciones Unidas de 1961 y 1971, que obligarían a someter a una sustancia a control internacional. Introducen también un nuevo sistema de puntuación semicuantitativa basado en la opinión de expertos.

Las directrices tienen en cuenta una definición dual del riesgo, esto es, la probabilidad de que se produzca algún daño (lo que normalmente se define como «riesgo») y la gravedad de dicho daño (lo que normalmente se define como «peligro»). Además, se analiza la prevalencia del consumo; los posibles beneficios y riesgos de la sustancia con independencia de su situación legal en los Estados miembros; y la comparación con otras drogas mejor conocidas.

En 2010, la Organización Mundial de la Salud aprobó también un nuevo análisis de sus directrices relativas a la revisión de sustancias psicotrópicas para control internacional (OMS, 2010). (27)

Tras examinar los resultados del informe de evaluación de riesgos (OEDT, 2010), en diciembre de 2010 el Consejo Europeo decidió que la mefedrona debía ser objeto de medidas de control y de sanciones penales en toda Europa (44). Para entonces, 18 países europeos habían introducido ya medidas de control relativas a la mefedrona, gradualmente otros países han incorporado medidas tanto preventivas como legislativas en relación a estas sustancias tal es el caso de Japón que en el año 2012 reportó 78 sustancias como drogas de diseño muchas de las cuales son catinonas. (29,31)

A pesar de que la mefedrona se controlaba en la mayoría de los Estados miembros a principios de 2011, se ha demostrado que la droga se sigue vendiendo por Internet y se han encontrado 23 sitios web que ofrecen mefedrona a compradores en la Unión Europea. De las 77 tiendas en línea originales encontradas en marzo de 2010, solo 15 han seguido funcionando un año después y solo dos siguen comercializando mefedrona. Las restantes 13 tiendas siguen vendiendo otros productos, a menudo presentados como «sustancias químicas en investigación» y comercializados como «alternativas legales a la mefedrona». (27) Como desventaja a la legislación de estas sustancias se ha encontrado que si bien en algunos países ha disminuido la oferta, en otros países que se podría decir

que cuentan con una legislación parcial de todos sus estados la oferta va en aumento ya que en 2011, el país con mayor número de tiendas en línea que venden mefedrona es Estados Unidos (seis tiendas), seguido de la República Checa y el Reino Unido (con tres tiendas cada uno). Durante ese mismo período, el precio de la metadona ha aumentado, de 10-12 euros por gramo en 2010 a 20-25 euros por gramo en 2011. (27) En 2010 se publicaron en el Reino Unido directrices detalladas dirigidas a las fuerzas policiales en relación con la vigilancia de nuevas sustancias psicotrópicas controladas, en particular, cannabinoides sintéticos, piperazinas y catinonas, así como GBL y 1,4-butanediol (ACPO, 2010). Las directrices proporcionan información sobre el aspecto, los patrones de uso, los efectos y los riesgos de las drogas y su manipulación manual. La directriz recomienda una estrategia nacional unificada para la vigilancia policial de la posesión y distribución de este tipo de sustancias. Se reconoce la necesidad de un análisis forense para la correcta identificación y el tipo de pruebas requeridas. Se hace hincapié en la importancia de un enfoque conjunto entre las autoridades policiales y locales para la vigilancia de las *head shops* (27) Se insta a la policía a visitar las *head shops*, a fin de obtener y facilitar información a los propietarios con el fin de darles la oportunidad de que entreguen las sustancias controladas. Para ello, se sugiere un modelo de carta por el que se solicite al propietario de la tienda que revise las medidas adoptadas y se asegure de que cumplan la legislación. (16,17, 27)

En Irlanda, la policía vela por el cumplimiento de la legislación. Los altos funcionarios de la policía están autorizados a expedir un «aviso de prohibición» a un vendedor; si el infractor incumpliera dicho aviso, los tribunales podrán dictar una «orden de prohibición». La venta, publicidad e incumplimiento de una «orden de prohibición» podrán ser sancionados con pena de hasta cinco años de prisión. Por el contrario, en Polonia es la inspección nacional de sanidad la que vigila el cumplimiento de la legislación. La pena aplicada por fabricar drogas de sustitución o por su puesta en circulación es una multa elevada, mientras que la pena aplicada por hacer publicidad de las mismas puede llegar hasta un año de prisión. Los inspectores oficiales de sanidad pueden prohibir el comercio de una «droga de sustitución» por un tiempo máximo de hasta 18 meses con el fin de evaluar su seguridad si existen sospechas fundadas de que pueda suponer una amenaza para la vida o la salud. Si se concluyese que la droga es peligrosa, el distribuidor estaría obligado a pagar los costes de la evaluación. Los inspectores también tendrán derecho a cerrar instalaciones durante un período de hasta tres meses. En ambos países, no se han previsto delitos tipificados ni penas para los consumidores de estas sustancias. (27)

El caso de España el consumo voluntario de cualquiera de las sustancias conocidas actualmente como drogas emergentes, incluidas las catinonas es incompatible con la conducción de vehículos de motor, pudiendo según la intensidad de sus efectos incurrir en un delito tipificado en el artículo 379 (Capítulo IV de los delitos contra la seguridad vial del Código Penal: /17)

El análisis o la epidemiología de las aguas residuales es una disciplina científica que está evolucionando rápidamente y que sirve para vigilar las tendencias en el consumo de drogas ilegales entre la población. Los avances en química analítica han hecho posible detectar la excreción urinaria de drogas ilegales y sus principales metabolitos en las aguas residuales en concentraciones muy bajas. Esto es comparable con la toma de una muestra de orina muy diluida de toda una comunidad (en lugar de un único consumidor). Aplicando una serie de supuestos, se puede calcular, a partir de la cantidad de metabolitos presente en las aguas residuales, la cantidad de droga consumida en una comunidad. Aunque las investigaciones iniciales se centraron en la identificación de cocaína y sus metabolitos en las aguas residuales, estudios recientes han facilitado estimaciones sobre los niveles de cannabis, anfetamina, metanfetamina, catinonas, heroína y metadona. (17,27)

Por su parte en los Estados Unidos después de la alerta epidemiológica por el gran incremento de casos legales, complicaciones medicas debido a intoxicación, y muerte de consumidores, los gobiernos estatales y locales están adoptando leyes y ordenanzas locales para reducir la disponibilidad de catinonas sintéticas en sus jurisdicciones; El congreso de los Estados Unidos ha introducido una legislación para prohibir a nivel nacional la venta de cierta catinonas sintéticas y en mayo del 2011, 50 estados y el Distrito de Columbia aprobaron leyes para restringir o prohibir algunos catinonas sintéticas y sus derivados; Algunos gobiernos locales han legislado la prohibición del trafico de estas sustancias independientemente de la legislación del gobierno estatal aunque se ha identificado que muchos consumidores tiene que viajar a los estados vecinos donde no existe la prohibición del consumo. (5,31,33)

El 31 de marzo de 2011, la Sección de Evaluación de Drogas y Sustancias Químicas (ODE) de la Oficina de la DEA emitido un comunicado de prohibición de algunas catinonas sintéticas; También el ejercito de los E.U.A. se prohibió el uso de estas y otras sustancias psicotrópicas El incumplimiento de esta orden general es una violación de El artículo 92 del Código Uniforme de Justicia Militar (UCMJ), y puede dar lugar a acción de diligencias disciplinarias y administrativas, incluyendo, el juicio por un consejo de guerra , los castigos no judiciales militares amonestaciones, descenso de categoría administrativa , revocación y separación

involuntaria del servicio.(31,32,33) En Australia la planta de khat no está específicamente listado como una droga, aunque es ilegal importarla tanto fresca como seca sin una licencia , ya que se supone que contiene las sustancias catinona y catina . Si los individuos importan khat sin licencia se enfrentan a una pena máxima de 110,000 dólares. Para presentar una acusación en virtud de esta disposición , es de suponer la fiscalía tendría que tener pruebas forenses de la planta de que, en efecto, no contiene ni catinona ni catina o de lo contrario, se acusará al portador por intento de importación. (4) Un esquema ha estado en vigor desde 1997 para otorgar licencias que permitan a los individuos la portación de khat para uso personal. Este es administrado actualmente por la Oficina de Seguridad Química y Salud Ambiental.(OCSEH) Sin embargo , antes de conceder una licencia para importar hasta 5 kgs de khat, una persona debe primero obtener un permiso del Servicio de Inspección (AQIS) y la solicitud debe incluir detalles sobre el exportador y el importador. Según la AQIS, sólo las puntas de las hojas son admiten a la importación y, por lo tanto, no están permitidas las plantas que son capaces de propagarse. No en todos los estados se emiten permisos y hay algunos que la tiene clasificada como droga ilegal con penas que no pueden alcanzar fianza. (4)

En Canadá las preparaciones, derivados, alcaloides y sales de Khat están incluidas en la lista IV de la ley para Sustancias Controladas, desde 1996 mientras que los derivados es decir las catinonas, figuran en la categoría grave , en el Anexo II según esta ley, lo que podría llevar a una pena de cárcel incluso por más de 10 años. (4)

Las legislaciones deberán apoyar los estudios científicos con fines médicos ya que algunas catinonas actualmente tienen propiedades terapéuticas tal es el caso del antidepresivo con propiedades anticraving para nicotina Bupropion. En un estudio en ratas donde se sustituyo un anillo a la metcatonina para formar análogos con mecanismo de acción diferente a nivel de inhibición de transportadores de monoaminas, se encontró que disminuía su afinidad por transportadores de dopamina y norepinefrina lo que disminuyo el potencial de adicción así como el de efectos secundarios a nivel cardiovascular y locomotriz, abriendo la posibilidad de nuevos fármacos para tratar diversas condiciones medicas como Obesidad, depresión, uso como relajante muscular etc,,. (34)

Tratamiento

El tratamiento para los pacientes con intoxicación por catinonas sintéticas es principalmente de soporte, lo más recomendable es realizar el manejo en una unidad de desintoxicación y con cuidados intensivos donde se pueda realizar un

monitoreo estrecho a nivel cardiovascular que incluya signos vitales, se debe solicitar una batería completa de estudios de laboratorio de emergencia como son: Electrolitos séricos, biometría hemática completa, química sanguínea con funcionamiento hepático, renal, CPK incluso en fracciones, examen general de orina, en ocasiones prueba de gases arteriales, actualmente se sugiere que se debe manejar como la intoxicación por cocaína y anfetaminas, incluye generalmente dosis bajas o moderadas de benzodiazepinas con propiedades anticonvulsivas, sedantes y relajantes musculares buscando la sedación para controlar la agitación psicomotriz o convulsiones como por ejemplo: diazepam, clonazepam, lorazepam; como segunda línea se recomienda el uso de antihistamínicos como la hidroxicina, difenhidramina pero si la ansiedad o agitación es leve, los antipsicóticos también ayudan a controlar la agitación psicomotriz y los síntomas psicóticos, el más ampliamente utilizado es el Haloperidol para dicha situación clínica, otros más son la Olanzapina, Risperidona, Ziprazidona, clorpromazina; se debe tener precaución con el uso de neurolépticos por la prolongación del segmento S-T y Q-T, también se debe tener especial precaución con el uso de psicofármacos con propiedades serotoninérgicas como quetiapina o ISRS por el riesgo de síndrome serotoninérgico. En algunos casos se ha llegado a utilizar propofol, fentanilo, midazolam y Ketamina para controlar la agitación severa y los síntomas psicóticos, ocasionalmente y dado las condiciones médicas se debe llegar a utilizar dos o más agentes sedantes o incluso la intubación endotraqueal. Para el manejo de la hipertensión no se recomienda el uso de beta bloqueadores ya que se podría exponer al paciente a un vasoespasmo severo. Otra estrategia es la alcalinización de la orina para la más pronta depuración de las catinonas teniendo precaución en caso de rhabdomiolisis; La hipertermia se debe tratar con enfriamiento agresivo y la hiponatremia debe ser manejada con solución salina hipertónica y restricción de líquidos. (2,7,8,9,36,42)

Situación de Catinonas en México

Poca es la información que se puede encontrar en nuestro país al respecto sobre estas sustancias, ya que al realizar una búsqueda por internet sobre Catinonas empleando diversas palabras clave sobre el tema en México solo aparece un artículo de revisión a nivel científico por el Cinvestav del instituto politécnico Nacional,(1) en términos jurídicos la Ley General de Salud contempla a las Catinonas en el Título decimo segundo que se refiere al control sanitario de productos y servicios de su importación y exportación en su capítulo sexto: Sustancias Psicótropicas específicamente en el Artículo 245.- En relación con las medidas de control y vigilancia que deberán adoptar las autoridades sanitarias, las sustancias psicótropicas se clasifican en cinco grupos: donde las catinonas se enlistan en el grupo 1: Las que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que, por

ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen un problema especialmente grave para la salud pública.(54)

La fundación Mapfre a través de su sede en México publica una guía titulada: Drogas, alcohol y conducción donde hace una descripción de todas las sustancias psicotrópicas, así como las legislaciones actuales en materia de seguridad vial al conducir vehículos bajo el influjo de dichas sustancias.(55) También existen sitios en internet que publican información con base científica que busca alertar a la población Mexicana sobre el consumo perjudicial de las catinonas (ver www.saludmedicinas.com.mx)

Cabe hacer mención que incluso en términos sociales solo algunos medios de comunicación visual y escrita han proporcionado información no científica sobre el tema con reportes aislados extraoficiales sobre el consumo de estas drogas en nuestro país (Ver [www.El Universal.com](http://www.ElUniversal.com) Martes 16 de Noviembre del 2012)

Conclusiones

Las catinonas son un problema de salud pública mundial reconocido desde hace varias décadas que necesita ser conocido en nuestro país porque al realizar esta revisión se identificó que es casi nula la información del tema a nivel científico, jurídico y social en México; La cercanía fronteriza con los Estados Unidos de América es un factor de riesgo para nuestra sociedad y quizás estén subregistrados los casos relacionados con el uso de estas sustancias; Necesitamos adoptar medidas preventivas y reguladoras a nivel legislativo para la detección y control de las catinonas como lo han hecho otros países con varios años de experiencia en el tema a fin de evitar la propagación del consumo de estas sustancias que están relacionadas con alteraciones de salud graves incluso con varios casos de defunción.

Esta revisión ofrece un resumen de las características de las catinonas desde su origen como materia prima, su modo de producción, formas de presentación e implicaciones clínicas del consumo en casos de intoxicación, así como por el uso crónico, divide las catinonas en naturales y sintéticas a fin de diferenciarlas en el manejo médico, orientación sobre medidas de control, formas de detección en la venta y políticas de prevención y tratamiento basadas en la experiencia de países con gran desarrollo en cuanto a políticas de salud y legislativas con respecto al tema se refiere; Mismas que podrán ser implementadas en el área de prevención universal, selectiva e indicada en sociedades donde no se tenga este conocimiento.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Pérez-Álvarez V. Catinona y derivados: uso como precursores de anfetaminas Avance y Perspectiva. Nueva Epoca. Julio–Septiembre 2012; V. 4 No. 3: 1-8
2. - Coppolaa M., R. Mondolab R. Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “bath salts” or “plant food” Toxicology Letters June 2012. 211: 144-149
- 3.- Nigussie T, Gobena T, Mossie A. Association Between Khat Chewing and Gastrointestinal Disorders: A Cross Sectional Study. Ethiop J Health Sci. July 2013 Vol. 23, No. 2: 123-130
- 4.- Douglas H., Pedder M, Lintzeris N. Law enforcement and khat: An analysis current issues, National Drug Law Enforcement Research Fund, Monograph Series 2012 No. 40: 1-81
- 5.- U.S. Department of health and human services, National Institutes of Health, NIDA, Baths Salts. Drug Facts, January 2013; 1-3
- 6.- Synthetic cathinones (44 substances) OMS 2012
- 7.- D M Wood, S L Greene, P I Dargan. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. Emerg Med J. June 2010; 1-3
- 8.- D James, R D Adams, R Spears, G Cooper, D J Lupton, J P Thompson, Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. Emerg Med J 2011; 28: 686-689
- 9.- Wood D.W. Davies S. Puchnarewicz M. et al,, Recreational Use of Mephedrone (4-Methylmethcathinone, 4-MMC) with Associated Sympathomimetic Toxicity. J. Med. Toxicol. (2010) 6:327–330
- 10.- Capriola M. Synthetic cathinone abuse. Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2013;5 109–115
- 11.- J Kehr¹, F Ichinose, S Yoshitake et al, Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats British Journal of Pharmacology (2011) 164 1949–1958
- 12.- Brittany L. Murray Christine M. Murphy, Michael C. Beuhler. Death Following Recreational Use of Designer Drug “Bath Salts” Containing 3,4 Methylendioxypropylvalerone (MDPV) J. Med. Toxicol. (2012) 8:69–75
- 13.- Bilinski P, Hołownia P, Kapka-Skrzypczak L., Wojtyła A. Designer Drug (DD) abuse in Poland; a review of the psychoactive and toxic properties of substances found from seizures of illegal drug products and the legal consequences thereof. Part 1 – Cannabinoids and Cathinones Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2012, Vol 19, No 4, 857-870
- 14.-Bredholt T, Ersvær E.,Erikstein B. Distinct single cell signal transduction signatures in leukocyte subsets stimulated with khat extract, amphetamine-like

- cathinone, cathine or norephedrine BMC Pharmacology and Toxicology 2013, 14:35
- 15.- Bredholt¹ T, Dimba E, Hagland H Camptothecin and khat (*Catha edulis* Forsk.) induced distinct cell death phenotypes involving modulation of c-FLIPL, Mcl-1, procaspase-8 and mitochondrial function in acute myeloid leukemia cell lines *Molecular Cancer* 2009, 8:101
- 16.- UNODC Oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito. Global Smart Update Marzo 2013. Vol 9. 1-16
- 17.- Ministerio de sanidad, política social e igualdad Gobierno de España, Drogas Emergentes 2011. 1-198
- 18.- Advisory Council on the Misuse of Drugs. Consideration of the cathinones. March 2010. 1-50
- 19.- Dagne E, Aduugna Y, Kebede E and Atilaw Y. Determination of Levels of Cathine in Khat (*Catha edulis*) Leaves and its Detection in Urine of Khat Chewers: A Preliminary Report. Ethiopian Journal for research and innovation foresight. Vol 2, No 1 (2010) - Health Issue pp (7 - 22)
- 20.- Klein A, Metaal P y Jelsmai M Rumiando la prohibición del khat *La globalización del control y la regulación de un antiguo estimulante*. Transnational Institute Serie reforma legislativa en materia de drogas No. 17 Enero de 2012
- 21.- Watterson L, Hood L, Sewalia K, et al. The Reinforcing and Rewarding Effects of Methylone, a Synthetic Cathinone Commonly Found in “Bath Salts” J Addict Res Ther. 2012 Dec 1, Suppl 9 pp1-18:
- 22.- Kolodziejczyk W, Jodkowski J, Holmes T, & Hill G.. Conformational analysis of flephedrone using quantum mechanical models. J Mol Model (2013) 19:1451–1458
- 23.- Lambert K. Sørensen Determination of cathinones and related ephedrines in forensic whole-blood samples by liquid-chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography B, 879 (2011) 727–736
- 24.- Colzato L¹, Ruiz M, Wery, Wildenberg² W, Hommel B. Khat Use Is Associated with Impaired Working Memory and Cognitive Flexibility. Plos One June 2011, Volume 6, Issue 6.
- 25.- Kaisaki A, Tanaka S, Numazawa S. New Recreational drug 1-Phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1 pentanone (alpha PVP) activates central nervous system via dopaminergic neuron. the journal toxicological science. Vol 39. No 1 1-6, 2014
- 26.- Chintalova R, Case P, Kitsenko N, Lazzarini Z, Boltushka: A Homemade Amphetamine-Type Stimulant and HIV Risk in Odessa, Ukraine. *Int J Drug Policy*. 2009 July ; 20(4): 347.
- 27.- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe anual 2011: el problema de la drogodependencia en Europa Capítulo 8: Nuevas drogas y tendencias emergentes Pp 106-112

- 28.-Szily E, Bitter I. Designer drugs in psychiatric practice, A review of the literature and the recent situation in Hungary, *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2013. XV. édit. 4.
- 29.- Hanajiri R, Uchiyama N, Kawamura M, et al. Prevalence of New Designer drug and their Legal status in Japan The Pharmaceutical Society of Japan, 2013 Vol 133
- 30.- Baumann M, Partilla P, Lehner K. Psychoactive “bath salts”: not so soothing. *Eur J Pharmacol.* 2013 January 5; 698(1-3): 1–5
- 31.- U.S. Department of Justice National Drug Intelligence Center. Synthetic Cathinones (Bath Salts): An Emerging Domestic Threat. July 2011
- 32.- U.S. Department of Justice National Drug Intelligence Center. *Drug Alert Watch* Increasing Abuse of Bath Salts, December 17, 2010
- 33.- U.S. Department of Justice National Drug Intelligence Center. *Drug Alert Watch.* Mephedrone April 27, 2010
- 34.- Cozzi N, Brandtb S, Daley et al. Pharmacological examination of trifluoromethyl ring-substituted methcathinone analogs. *Eur J Pharmacol.* 2013 January 15; 699(0): 180–18
- 35.- López-Arnau R, Martínez J, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *British Journal of Pharmacology* (2012) 167 407–420
- 36.- Murphy C, Dulaney A, Beuhler M, Kacinko S Bath Salts” and “Plant Food” Products: the Experience of One Regional US Poison Center *J. Med. Toxicol.* (2013) 9:42–48
- 37.- Marusich J, Kateland R. Grant, Bruce E, L. Wiley, Effects of Synthetic Cathinones Contained in “Bath Salts” on Motor Behavior and a Functional Observational Battery in Mice. *Neurotoxicology.* 2012 October ; 33(5): 1305–1313
- 38.- Baumann M,, Ayestas M1, Partilla J. The Designer Methcathinone Analogs, Mephedrone and Methylone, are Substrates for Monoamine Transporters in Brain Tissue. *Neuropsychopharmacology* (2012) 37, 1192–1203
- 39.- Prosser j, Nelson L. The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *J. Med. Toxicol.* (2012) 8:33–42
- 40.- Warrick B, Wilson J, Hedge M. Lethal Serotonin Syndrome After Methylone and Butylone Ingestion. *J. Med. Toxicol.* (2012) 8:65–68
- 41.-Sogawaa C, Sogawa N, Ohyama K. Methylone and Monoamine Transporters: Correlation with Toxicity. *Current Neuropharmacology*, 2011, 9, 58-62
- 42.- Boulanger C, Onge M, Laliberté M, Auger P. Seizures and Hyponatremia Related to Ethcathinone and Methylone Poisoning. *J. Med. Toxicol.* (2012) 8:59–61
- 43.- Chapman, M, Borges G. Severe, Acute Liver Injury and Khat Leaves *N Engl J Med* 2010; 362:1642-1644

- 44.- Waleed M, Habib A, Al-Motarreb A et al. Acute Coronary Syndrome and Khat Herbal Amphetamine Use An Observational Report. *Circulation*. 2011;124:2681-2689.
- 45.- Waleed M; Zubaid M, Al-Motarreb a. Association of Khat Chewing With Increased Risk of Stroke and Death in Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome *Mayo Clin Proc*. 2010;85(11):974-980
- 46.- Kulkarni s, Ahamed k, iKempegowda P. Khat and stroke. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012 Apr-Jun; 15(2): 139–140
- 47.- Odenwald M, Lingenfelder1 B, Peschel W. A pilot study on community-based outpatient treatment for patients with chronic psychotic disorders in Somalia: Change in symptoms, functioning and co-morbid khat use. Odenwald et al. *International Journal of Mental Health Systems* 2012, 6:8
- 48.- Corkery(J), Schifano(F, Oyefeso A. Overview of literature and information on “khat-related” mortality: a call for recognition of the issue and further research *Ann Ist Super Sanità* 2011 | Vol. 47, No. 4: 445-464
- 49.- Simmler LD, Buser1 T, Donzelli M. 1Pharmacological characterization of designer cathinones *in vitro* *British Journal of Pharmacology* (2013) 168 458–470
- 50.- Fentahun N, Mamo A. Risk sexual behaviors and associated factors among male and female students in Jimma zone preparatory schools, south west Ethiopia: Comparative study. *Ethiop J Health Sci*. Vol. 24, No. 1 January 2014
- 51.- Kedir1H, Berhane2 Y, Worku A. Khat Chewing and Restrictive Dietary Behaviors Are Associated with Anemia among Pregnant Women in High Prevalence Rural Communities in Eastern Ethiopia *PLoS ONE* 2013 8(11):
- 52.- Al-Motarreb A, Shabana A, El-Menyar A. Epicardial Coronary Arteries in Khat Chewers Presenting with Myocardial Infarction *International Journal of Vascular Medicine* Volume 1, 2013
- 53.- Tilahun M, Ayele G. Factors associated with Khat use among youths visiting HIV testing and counseling centers in Gamo Gofa, Southern Ethiopia *BMC Public Health* 2013, 13:1199
- 54.- Cámara de diputados del H. Congreso de la union, *Ley General de Salud México, Última Reforma DOF 15-01-2014*
- 55.-Hinoja R, García R, Fundación Mapfre, *Drogas, alcohol y conducción* 2012