

Bloque de interés

Drogas emergentes: catinonas sintéticas (“sales de baño”) **Emerging drugs: synthetic cathinones (“bath salts”)**

**Raúl Espert Tortajada^{1,2}, Joana Pérez San Miguel¹, Marien Gadea Doménech²,
Javier Oltra-Cucarella³ y Marta Aliño Costa²**

¹ Unidad de Neuropsicología (Servicio de Neurología), Hospital Clínico Universitario (Valencia)

² Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València

³ Servicio de Neuropsicología. Unidad de Demencias. Hospital Universitario Santa María del Rosell (Cartagena)

Recibido: 26/01/2015 · Aceptado: 15/05/2015

Resumen

Las catinonas sintéticas son una nueva clase de drogas de diseño de tipo psicoestimulante y alucinógeno y con efectos similares a la cocaína, la metilendioximetanfetamina (MDMA) u otras anfetaminas. El abuso de catinonas sintéticas, con frecuencia incluidas en los productos vendidos como “sales de baño”, se puso de moda a principios de 2009, lo que llevó a la clasificación legislativa en toda Europa en 2010 y a la lista I de clasificación de drogas dentro de los Estados Unidos en 2011. Los estudios clínicos recientes indican que el mecanismo de acción de la catinona sintética afecta a los sistemas centrales de monoaminas. En esta revisión abordaremos la historia de estas drogas, su mecanismo de acción, la toxicología y los aspectos legales.

Palabras Clave

Catinonas sintéticas, mefedrona, sales de baño, MDPV, drogas.

— Correspondencia a: _____
Raúl Espert
e-mail: raul.espert@uv.es



Abstract

Synthetic cathinones are a new class of designer drug of the hallucinogenic stimulant type with effects similar to cocaine, methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and other amphetamines. The abuse of synthetic cathinones often included in products sold as “bath salts” became fashionable in early 2009, which led to legislative classification across Europe in 2010 and Schedule I drug classification in the USA in 2011. Recent clinical studies indicate that the action mechanism of synthetic cathinone affects the central monoamine systems. In this paper we will review the history of these drugs, their action mechanism, toxicology and legal aspects.

Key Words

Synthetic cathinones, mephedrone, bath salts, MDPV, drugs.

INTRODUCCIÓN

Las drogas de diseño son compuestos sintéticos desarrollados para proporcionar efectos gratificantes similares a las drogas ilícitas de abuso (por ejemplo, los opiáceos, anfetaminas o marihuana), que tratan de eludir las sanciones legislativas vigentes en materia de drogas ilegales. Recientemente, se han comercializado y vendido a través de internet mezclas de drogas de diseño promocionadas como “*euforizantes legales*”. Los catinonas sintéticas son una de las clases más frecuentes de compuestos que se encuentran en estos productos, y se venden con frecuencia como “*sales de baño*” o “*fertilizantes*” a pesar de no tener tales fines. Dichas drogas se pueden inhalar, ingerir o inyectar por parte de consumidores que buscan efectos psicoestimulantes similares a los que proporciona la cocaína, la metilendioximetanfetamina (MDMA) u otras anfetaminas. La posesión,

uso y la síntesis de catinonas era legal hasta que fueron clasificadas en 2011 en la lista I de drogas e incluidas entre las drogas sintéticas de abuso en 2012. Su clasificación en dicha lista redujo el acceso y consumo de catinonas sintéticas, pero también ha limitado la investigación sobre estos compuestos a un número muy reducido de laboratorios e instituciones que han sido autorizadas para trabajar con estas sustancias (German et al., 2014).

BREVE HISTORIA

La Ley de Sustancias Controladas de 1970, estableció un marco para la regulación de drogas ilegales dentro de los Estados Unidos en base a su uso médico, riesgo de abuso y de desarrollar dependencia física o psicológica. Los compuestos se clasificaron en una escala de I a la V. Las drogas de la Lista I fueron consideradas como las de mayor riesgo y abuso



(sin aplicación médica), mientras que la lista V aglutinó drogas con utilidad médica y con mínimo riesgo de abuso. Después de la aprobación de la Ley de Sustancias Controladas de 1970, surgieron una serie de compuestos legales que imitaban los efectos de las drogas ilícitas más populares (German et al., 2014). El término "**droga de diseño**" fue acuñado en la década de 1980 para describir tales compuestos que, a menudo, se sintetizaron en pequeños laboratorios caseros de todo el mundo a partir de medicamentos o precursores químicos legales, los cuales eran estructuralmente diferentes a las moléculas originales (Ziporyn, 1986). Los **opioides sintéticos** fueron las primeras drogas de diseño, apareciendo en California en 1979 a partir de la modificación del fentanilo con la intención de imitar los efectos de la heroína y la morfina (Henderson, 1988; Kram et al., 1981; Ziporyn, 1986). A partir de ese momento se sintetizaron muchas drogas de diseño para la investigación o con fines médicos en el ámbito académico o de la industria farmacéutica. Los medios de síntesis fueron actualizados años después (en algunos casos, décadas más tarde) y rebautizados como drogas de abuso. Por ejemplo, el éxtasis (MDMA) fue sintetizado por primera vez por Merck en 1912, pero no apareció en las calles hasta 1970, alcanzando gran popularidad a mediados de los años 80. Posterior al éxtasis, le siguió el abuso generalizado del "*China White*" y otros análogos psicoestimulantes del fentanilo desarrollados anteriormente y que ganaron popularidad décadas después como drogas de diseño, incluyendo los análogos de anfetamina metilendioxianfetamina (MDA), la metanfetamina (*meth*) y la MDMA. Bajo el *Acta de Sustancias Controladas*, el gobierno de USA no tenía autoridad para castigar la producción o consumo de análogos de drogas ilícitas (drogas de diseño), hasta que

esos compuestos específicos fueran estudiados a fondo. El creciente abuso de drogas de diseño llevó, en 1986, a dictaminar que cualquier sustancia destinada al consumo humano con una estructura química similar a la de una droga ilegal (con efecto estimulante, depresivo o alucinógeno) de una lista I o II podía ser clasificada como una droga tipo I. Los productores de este tipo de drogas de diseño eludieron la ley mediante dos tipos de estratagemas: en primer lugar, sintetizando drogas de diseño con poca analogía estructural a las sustancias prohibidas en la lista I; en segundo lugar, las drogas de diseño han sido explícitamente comercializadas y etiquetadas como productos "*no aptos para el consumo humano*". Ambas estrategias, en parte, han llevado a la producción y abuso de catinonas sintéticas en USA.

HISTORIA Y PREVALENCIA DE ABUSO

Las **catinonas sintéticas** son el grupo más común de compuestos psicoactivos (junto con las piperazinas), que se comercializan como "*sales de baño*" tanto en tiendas como a través de internet (Davies et al., 2010). Las más consumidas son las catinonas sintéticas (4-metilmecatinona (mefedrona)), la 3,4-metilendioximetcatinona (metilona), y la 3,4-metilendioxiprovalerona (MDPV). Todos estos compuestos son derivados de la catinona, un alcaloide natural que se encuentra en las hojas de *khat*, similar en estructura y acción a la anfetamina, cuyos análogos se han utilizado durante siglos por sus propiedades estimulantes (Kalix, 1981). Masticar *khat* se remonta al siglo X, pero en la actualidad sigue siendo muy popular en el este de África y en la Península Arábiga (Gebissa, 2010). La metcatinona, un análogo metilado de la catinona, fue sintetizada en 1928 (Sánchez, 1929) y



fue la primera droga sintética derivada de la catinona, aunque solo fue reconocida como droga de abuso a partir de principios del 1990 (Emerson y Cisek, 1993). La síntesis de la mefedrona y MDPV fueron descritas por primera vez en 1929 y 1967, respectivamente, pero no se detectó historia de abuso hasta el año 2000 (Sánchez, 1929). La Metilona es un análogo más reciente, patentado en 1996. Tras su descubrimiento, se ignoraron las catinonas sintéticas hasta que se usaron como una alternativa legal (vendidas a través de internet) a la MDMA en el año 2003 (Morris, 2010) y se convirtieron en drogas de moda en el Reino Unido en 2009 (BBC, 2009). La mefedrona es la catinona sintética que más se consume en Europa, mientras que MDPV y metilona son las más frecuentemente empleadas en USA. Las catinonas sintéticas se consumen normalmente en forma de polvo blanco o cristalino en una mezcla vendida como “sales de baño”, pero también pueden ingerirse por vía oral en forma de tabletas y píldoras (Wood et al., 2012). Las píldoras de mefedrona que se venden en toda Europa se comercializan bajo el nombre de “*miau miau*”, “*burujas*”, “*Don Gato*”, “*4-MMC*” o “*éxtasis*” (nombre que durante mucho tiempo ha sido sinónimo de la MDMA) (Freudenmann et al., 2006). De hecho, las recientes incautaciones de éxtasis efectuadas por la policía europea indican que las tabletas a menudo contienen una mezcla de mefedrona, MDMA y cafeína, con la mefedrona como componente principal en la mayoría de los análisis (Brunt et al., 2011). Las sales de baño son polvos de catinona sintética distribuidos bajo nombres comerciales tales como “*Ivory Wave*”, “*White Lightning*” o “*Vanilla Sky*” y etiquetados como “*no apto para el consumo humano*” para evitar la legislación vigente sobre drogas ilegales (Davies et al., 2010; Kasick et al., 2012; Winstock et al., 2011). Estos compuestos se

suelen inhalar, pero la congestión nasal lleva a muchos usuarios a fumarlas, ingerirlas, usar la vía rectal, o inyectarlas por vía intravenosa o intramuscular (Kavanagh et al., 2013). Dado que las catinonas sintéticas cristalizadas son solubles en agua, las sales de baño se disuelven fácilmente en las bebidas. Estas sustancias se distribuyen a través de la calle, estancos, librerías para adultos, gasolineras y webs de Internet en Europa, USA y en todo el mundo. La mayor parte de las catinonas sintéticas se producen en China y países limítrofes del Sudeste Asiático, desde donde se transportan en forma de polvo a los distribuidores para ser comprimidas o adulteradas antes de su venta. Los productores y vendedores afirman ofrecer a los consumidores catinonas sintéticas con más del 99% de pureza. Sin embargo, los análisis de los productos incautados y comprados han demostrado una pureza de alrededor del 95%, con adulterantes como la benzocaína, lidocaína, cafeína, piperazinas y paracetamol (Davies et al., 2010). El aumento mundial del abuso de esta familia de drogas emergentes ha sido rápido y extenso. La mefedrona fue la primera catinona sintética detectada por las autoridades europeas a finales de 2007, aunque su abuso no fue detectado hasta 2009-2010 en el Reino Unido (consumida por el 20% de las escolares y universitarios en la franja de edad entre 14 y 20 años) (Dargan et al., 2010). Para el año 2012, ya se habían registrado 128 muertes atribuibles a la mefedrona en el Reino Unido (Schifano et al., 2012). En el año 2011, la NFLIS informó que el MDPV era el quinto y la metilona el undécimo alucinógeno más común dentro de USA (*US Drugs Enforcement Administration*, 2012). Mientras tanto, el centro de control de envenenamientos e intoxicaciones registró un incremento de llamadas con respecto al consumo de sales de baño de 304 (en 2010) a 6136 (en 2012)



(Centers, 2012), y los investigadores del Consorcio de Toxicología informaron que las sales de baño eran responsables del 12% de todos los casos de toxicología detectados en el año 2011 (Wiegand et al., 2012).

MOTIVACIÓN PARA EL ABUSO Y EFECTOS DE LA DROGA

Las catinonas sintéticas (especialmente la mefedrona) se usan por razones sociales y económicas, además de sus propiedades estimulantes y alucinógenas, sirviendo a menudo como un reemplazo del MDMA, la cocaína y las anfetaminas. Los usuarios típicos de la mefedrona son adultos jóvenes (media edad de 25,1 años), hombres (77%) que trabajan o estudian (86%) con una historia de consumo de estimulantes (96% consumo de éxtasis, 92% consumo de cocaína) y policonsumo (Carhart-Harris et al., 2011; Freeman et al., 2012; Schifano et al., 2012). La mefedrona se toma de forma compulsiva (parecida al botellón), con un promedio de 6 dosis durante un período de 9 horas (de 30 minutos a 2 horas entre las dosis), en entornos sociales tales como el hogar, fiestas o clubes nocturnos y, con frecuencia, se mezcla con otras drogas (por ejemplo, alcohol, cocaína, éxtasis, cannabis o la ketamina). La mefedrona total consumida durante cada periodo de sesiones varía enormemente, de 25 miligramos a 9 gramos (Carhart-Harris et al., 2011; Freeman et al., 2012; Schifano et al., 2012). Aunque existen pocos datos, los usuarios regulares de mefedrona (en orden decreciente de incidencia) suelen informar de sentimientos de euforia intensa, aumento de la concentración, locuacidad, empatía y un "impulso de moverse", así como un deseo sexual incrementado (Winstock et al., 2011). Los mismos usuarios también informan de una serie de efectos negativos

asociados con la mefedrona que incluyen apretar la mandíbula, disminución del apetito, aumento de la temperatura corporal y sudoración, taquicardia y problemas con la memoria (Winstock et al., 2011). Los efectos de la abstinencia tras el uso de mefedrona con frecuencia incluyen cansancio, insomnio, congestión nasal y problemas de concentración (Winstock et al., 2011). Un buen número de factores sociales y económicos concurrentes a los efectos hedónicos de las catinonas sintéticas motivan a los usuarios a abusar de estos compuestos de síntesis. La mayoría de los usuarios tienen una historia de consumo de drogas de abuso y no están necesariamente preocupados por su legalidad. En cambio, las percepciones de drogas de alto coste y sus efectos secundarios motivan principalmente hacia el abuso de la mefedrona. Esta droga es percibida como un producto con una buena relación calidad/precio y con menos efectos secundarios que otros estimulantes mucho más caros, como la MDMA y la cocaína (Freeman et al., 2012; Winstock et al., 2011).

ESTRUCTURA QUÍMICA

Las catinonas sintéticas son β -ketoanfetaminas con similitud estructural a la dopamina, la metanfetamina, el MDMA, y la pirovalerona. La columna vertebral de la mefedrona, la MDPV y la metilona es la feniletilamina. La semejanza estructural entre las catinonas sintéticas y otros estimulantes en muchos sentidos representa una función compartida, tales como el fomento de la liberación de monoaminas y la inhibición de su recaptación en la hendidura sináptica. A pesar de las analogías estructurales y funcionales con otros estimulantes, las catinonas sintéticas tienen muchas diferencias y deben ser consideradas una familia única de compuestos (German et al., 2014).



MECANISMOS DE ACCIÓN Y TOXICOLOGÍA

Se han publicado muy pocos estudios clínicos que hayan evaluado la farmacología, toxicología o efectos fisiológicos del abuso de las catinonas sintéticas. Dada su estrecha similitud estructural con metcatinona, la MDMA y otras anfetaminas, las catinonas sintéticas se creía que podían actuar como estimulantes a través de la interrupción de los sistemas monoaminérgicos centrales. De hecho, la evidencia preclínica reciente indica que la alteración de los sistemas centrales y periféricos de las monoaminas son un mecanismo primario de acción de las catinonas sintéticas. Conocemos dos mecanismos que están a la base de los aumentos en las monoaminas extracelulares: bloqueo de la recaptación del transportador y elevación de la liberación presináptica. El transportador de la dopamina (DAT) y de la serotonina (SERT) regula la cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica, influyendo sobre el alcance y la duración de la señalización entre las neuronas. La pérdida de la función del transportador se ha relacionado con los efectos agudos y con las deficiencias a largo plazo en los sistemas de la dopamina (DA) y serotonina (5-HT) tras la exposición a niveles tóxicos de estimulantes, principalmente a las anfetaminas (Fleckenstein et al., 2007). Además, la liberación de monoaminas se puede producir a partir de una mayor liberación de la vesícula presináptica, impulsado por la entrada presináptica de otros neurotransmisores tales como los sistemas colinérgicos o glutamatérgicos. Grandes dosis repetidas de mefedrona (10 o 25 mg / kg / inyección subcutánea, 4 inyecciones a intervalos de 2 horas), que imitan los patrones observados en el consumo humano de atración, reducen la DAT y la SERT en aproximadamente un 20% dentro del cuerpo estriado de rata una hora después

de la última inyección (Hadlock et al., 2011). Múltiples dosis más pequeñas (1 o 3 mg / kg / inyección subcutánea, 4 inyecciones a intervalos de 2 horas) de mefedrona no tienen ningún efecto sobre la DAT o la función SERT dentro de este mismo período de tiempo. A corto plazo, la pérdida de la función DAT y SERT se asocian con una neurotoxicidad dopaminérgica y serotoninérgica tras la exposición a otros estimulantes, a saber, las anfetaminas (Fleckenstein et al., 2007). A pesar de ello, solo se ha informado de déficits persistentes en el sistema 5-HT y bajo condiciones que promueven la hipertermia (Hadlock et al., 2011). Siete días después de una exposición a altas dosis de mefedrona, se reduce la actividad SERT y el contenido de 5-HT en el hipocampo hasta en un 60% y 45%, respectivamente (Hadlock et al., 2011). Sin embargo, otros estudios no han detectado la pérdida de contenido de 5-HT varios días y semanas siguientes a las administraciones de mefedrona (Baumann et al., 2012; Den Hollander et al., 2013; Motbey et al., 2012). En contraste con el sistema de 5-HT, la mefedrona no causa déficits persistentes observables en el sistema de DA. La hipertermia probablemente influye en el grado de toxicidad serotoninérgica de la catinona sintética. Las salas de urgencias de los hospitales y los informes sobre el control de casos de intoxicación indican que la hipertermia (temperaturas de hasta 42,1 grados) es un síntoma clave en la sobredosis humana de MDPV y de mefedrona (Borek y Holstege, 2012; Forrester, 2013; Levine et al., 2013; Ross et al., 2012). El uso simultáneo de otros estimulantes (cocaína, MDMA y otras anfetaminas), junto con las catinonas sintéticas es frecuente entre los consumidores (Carhart-Harris et al., 2011), lo que incrementa la evidencia de que las catinonas sintéticas aumentan la toxicidad de algunos psicoestimulantes. La mefedrona ingerida antes y durante el consu-



mo de metanfetamina, anfetamina o MDMA aumenta sinérgicamente la pérdida de contenido de la DA, DAT y TH varios días después de la exposición al fármaco (Angoa-Pérez et al., 2013). Con frecuencia se ha detectado la presencia de otros estimulantes en los informes toxicológicos asociados a las muertes por mefedrona (Schifano et al., 2012), lo que sugiere que el uso simultáneo de catinonas sintéticas con otros estimulantes puede amplificar la toxicidad y aumentar la tasa de mortalidad. Las monoaminas periféricas, especialmente la norepinefrina (NE) y 5-HT, son importantes reguladores de la función del sistema nervioso autónomo, cuya alteración debido al uso de estimulantes coincide con cambios profundos en órganos del sistema periférico tales como los sistemas cardiovascular y digestivo. Dicha alteración de los sistemas de NE y 5-HT por parte de las catinonas sintéticas sugiere que estas sustancias de síntesis afectan a algunos sistemas de órganos autónomos. Aunque pocos estudios han evaluado los efectos periféricos de las catinonas sintéticas, la mefedrona es conocida por afectar significativamente, y de forma aguda, las funciones cardiovasculares. Las catinonas sintéticas, presumiblemente a través del sistema de monoaminas, inducen profundos cambios de comportamiento en los animales. La mefedrona, MDPV y la metilona aumentan rápidamente la actividad locomotora y las estereotipias, descritas como episodios recurrentes de actividad explosiva separados por breves períodos de descanso (Angoa-Pérez et al., 2013.; Baumann et al., 2012; Baumann et al., 2013; Fantegrossi et al., 2013.; Kehr et al., 2011; Marusich et al., 2012; Wright et al., 2012a). Algunos de los comportamientos estereotipados más frecuentemente asociados a las catinonas sintéticas son los movimientos de cabeza y el incremento repentino del tono muscular (Marusich et al., 2012). El rendimiento en memoria y tareas

motoras complejas también se ve afectado por las catinonas sintéticas, aunque se han realizado pocos estudios. A pesar de la pérdida de habilidades motoras, algunos estudios han informado acerca de mejoras en el aprendizaje y la memoria visuoespacial en animales tratados con una exposición aguda de mefedrona (Wright et al., 2012b). Los tratamientos a largo plazo con mefedrona (35 días) debilitan la memoria de trabajo y la memoria a largo plazo en ratas (den Hollander et al., 2013). Algunos de los trabajos publicados inciden en los efectos a corto y largo plazo de la mefedrona en humanos. Este compuesto disminuye el rendimiento en las pruebas de memoria de trabajo, pero aumenta las habilidades psicomotoras, mejorando la fluidez verbal simple y categorial (Freeman et al., 2012). Desafortunadamente, las consecuencias a largo plazo del consumo de mefedrona sobre la memoria humana y comportamiento se desconocen todavía. Los estudios en humanos y en animales indican un riesgo de abuso significativo con las catinonas sintéticas. Además, la mefedrona potencia la respuesta durante la autoestimulación intracraneal de una manera dependiente de la dosis en un grado comparable con la cocaína (Robinson et al., 2012). El MDPV demuestra grados similares de adicción (Fantegrossi et al., 2013; Watterson et al., 2012). Los usuarios de mefedrona informan de un aumento significativo en el ansia por la droga después del uso, además de la tolerancia y de su gran potencialidad adictiva (Freeman et al., 2012; Winstock et al., 2011). Actualmente no existe una investigación centrada en la adicción o abstinencia del consumo de catinonas sintéticas. Una encuesta realizada a 1500 consumidores de mefedrona dio a conocer que más del 50% de estos consumidores la consideran muy adictiva (Prosser et al., 2011). En una encuesta telefónica realizada a 100 consumidores de mefedrona, casi la mitad informó el



uso continuo durante más de 48 horas. Más del 30% informó tener más de los tres criterios necesarios según el manual diagnóstico DSM-IV-TR para la dependencia (incluyendo el aumento de la tolerancia). El 15% informó que la familia y amigos habían expresado su preocupación por el consumo de mefedrona. En otra encuesta escocesa realizada a 1006 estudiantes menores de 21 años, el 4,4% afirmó que consumía diariamente esta droga. La mayor frecuencia de consumo diario estaba en el grupo de 11 a 15 años de edad. En este mismo estudio, el 17,5% de los consumidores informaron tener síntomas de adicción y dependencia (Prosser et al., 2011). Los consumidores describen fuertes deseos de repetir o aumentar las dosis después de tomar mefedrona. Explican que este tipo de drogas son “*excelentes para probar*”, lo que significa que el consumidor tiene la necesidad de ingerir más después del consumo (Schifano et al., 2011). No hay informes claros sobre el síndrome de abstinencia física, aunque los consumidores informan sentirse deprimidos y con ansiedad cuando dejan de tomar mefedrona.

TOXICOLOGÍA DE LAS “SALES DE BAÑO” EN HUMANOS

Algunos síntomas neurológicos y cardiovascular de naturaleza simpaticomimética se asocian con frecuencia con la toxicidad de las catinonas sintéticas, lo que no sorprende dado el efecto que estos medicamentos tienen sobre los sistemas monoaminérgicos. La agitación, paranoia, alucinaciones, psicosis, mioclonías y dolores de cabeza son los síntomas neurológicos más frecuentes de los que dan cuenta los pacientes que experimentaron toxicidad a estos compuestos (James et al., 2011; Kasick et al., 2012; Spiller et al., 2011; Stoica y Felthous, 2013; Thornton et al., 2012). Las alucinaciones con catinonas

sintéticas son con frecuencia de naturaleza auditiva y táctil y se combinan con psicosis graves y de larga duración (Kasick et al., 2012; Stoica y Felthous, 2013). Para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos inducidos por catinonas, se han empleado ansiolíticos y antipsicóticos como el lorazepam, haloperidol, diazepam y la risperidona (solos o en combinación) (Kasick et al., 2012; Mas-Morey et al., 2013; Stoica y Felthous, 2013). Sin embargo, el haloperidol se debe utilizar con precaución, ya que puede agravar la hipertermia y desencadenar el desarrollo del síndrome neuroléptico maligno (Mas-Morey et al., 2013; Shalev y Munitz, 1986). Los síntomas de toxicidad periféricos más comunes de las catinonas sintéticas incluyen hipertermia, hipertensión, taquicardia, náuseas, vómitos, dolores en el pecho e hiponatremia. No está claro si las catinonas sintéticas causan cambios similares en la regulación del agua y del sodio. Hay tres casos de hiponatremia después del consumo de catinonas sintéticas, lo que plantea la posibilidad de que existan ciertas similitudes. En estos tres casos, se realizó un análisis de fluidos corporales y se encontró que los pacientes habían consumido mefedrona y no MDMA. También se ha informado el caso de una niña de 14 años que consumía alcohol y “polvo blanco” que fue hospitalizada con un estado mental alterado y un coma Glasgow de 11. Presentaba hiponatremia, presión intracraneal elevada y una resonancia magnética cerebral mostraba cambios en la sustancia blanca subcortical. Sus síntomas neurológicos mejoraron con la corrección de las dosis de sodio, salvo una leve disfasia y amnesia anterógrada. Dos meses después, los síntomas habían desaparecido (Miotto et al., 2013). Otro caso más dramático es el de un joven británico de 29 años que fue a la sala de urgencias con un nivel fluctuante de conciencia, hiponatremia y en la tomografía computarizada de cabeza se



encontró un edema cerebral con herniación amigdalina. Murió a causa de muerte cerebral. Los síntomas más graves (normalmente por toxicidad aguda y en combinación con otras drogas) requieren tratamiento médico sustancial y prolongado, y en algunos casos pueden desencadenar insuficiencia hepática, insuficiencia renal, rabdomiolisis e incluso producir el fallecimiento del usuario (Adebamiro y Perazella, 2012; Borek y Holstege, 2012; Levine et al., 2013.; Stoica y Felthous, 2013). Los comportamientos de riesgo y las autolesiones son la segunda causa de muerte asociada con las catinonas sintéticas. En este sentido, los suicidios son la forma más común de autolesión, e incluye disparos de arma, autoapuñalamientos, autolaceraciones repetidas o saltar desde un puente (Marinetti y Antonides, 2013; Schifano et al., 2012).

EFFECTOS CLÍNICOS ADVERSOS MÁS COMUNES

Los efectos adversos más comunes que han sido informados por consumidores de catinonas sintéticas son signos y síntomas cardíacos, psiquiátricos y neurológicos. El síntoma más común es la agitación, que oscila entre una agitación suave y la psicosis severa que requiere inmovilización química. En una serie clínica de 72 pacientes que acudieron al servicio de urgencias de Londres encontraron que el 39% sufría agitación. En Escocia y Estados Unidos también fue el síntoma más común (Miotto et al., 2013). Las complicaciones cardiovasculares también fueron muy comunes, de hecho, los consumidores que recibieron atención médica presentaban este tipo de dificultades. La paranoia, bruxismo, palpitations, dolor de cabeza y depresión también son efectos muy comunes entre los consumidores de catinonas sintéticas. En 2010 se realizó una encuesta en Escocia a 1006 es-

tudiantes en la que se encontró que 205 eran consumidores de mefedrona, de los cuales el 56% había sufrido al menos un efecto adverso. Los más comunes fueron el bruxismo (28,3%) y paranoia (24,9%) (Capriola, 2013). En una publicación de 2012 de la popular Encuesta de Drogas Mixmag (Reino Unido) se concluyó que los efectos adversos más comunes informados por usuarios de mefedrona (más de 15.500 encuestados) eran la depresión (41%), agitación (23%), hipertermia (26%), dolor de cabeza intenso (12%) y dolor torácico (10%) (Mixmag. Mixmag's drug survey: The results, 2012). En un estudio pequeño de Irlanda, se publicó que todos los consumidores de mefedrona por vía intravenosa informaron haber sufrido paranoia y algunos agresión extrema y violencia. Durante un período de 8 meses en 2010 y 2011, se recibieron 236 llamadas de los centros de toxicología en Kentucky y Louisiana sobre casos de intoxicación por catinonas sintéticas. De nuevo, los efectos más comunes fueron la agitación (82%), comportamiento agresivo (57%), taquicardia (56%), alucinaciones (40%), y la paranoia (36%). Este estudio también incluyó descripciones de comportamiento delirante severo, como por ejemplo abandonar a un niño de 2 años en una carretera porque tenía "demonios"; disparar armas de fuego a personas inexistentes y a "demonios"; y la destrucción de todas las ventanas de una casa para caminar descalzo sobre los cristales rotos. Un paciente falleció como consecuencia de una muerte por suicidio (se disparó) mientras sufría un delirio (Capriola, 2013). La mayoría de las muertes atribuidas al consumo de sales de baño son de etiología poco clara, aunque hay casos atribuidos exclusivamente a la intoxicación por catinonas sintéticas (Murray et al., 2012). Parece que la muerte por consumo de catinonas sintéticas se produce después de alucinaciones extremas, psicosis, delirio, parada cardiorrespiratoria y



agitación con rabdomiólisis. En última instancia, conduce a fallo multiorgánico y a la muerte. Un informe de cuatro muertes asociadas a consumo de mefedrona señaló que esta droga fue la principal causa de muerte en uno de los casos. Un varón de 19 años de edad consumió mefedrona, MDMA y alcohol. Varias horas más tarde comenzó a temblar y algunos testigos afirman que “sus ojos estaban rodando mientras él se ahogaba”. De camino hacia el hospital sufrió una parada cardiorrespiratoria y cuando llegó a las puertas de urgencias el

joven falleció. El análisis post mortem reveló que había ingerido alcohol, 3-trifluorometilfenilpiperazina y mefedrona. El segundo caso se trata de una mujer de 49 años que sufrió dolor en el pecho y vómitos después de consumir mefedrona, tabaco y cannabis. Su muerte fue atribuida a la mefedrona, con fibrosis cardíaca y enfermedad aterosclerótica. La mefedrona fue un factor contribuyente en otros dos casos: un paciente con una sobredosis de múltiples fármacos y otro con un accidente automovilístico dramático (Prosser et al., 2011).

Tabla 1. Efectos clínicos informados por consumidores de catinonas sintéticas (Prosser et al., 2011)

Cardiovascular	Palpitaciones, falta de aliento, dolor de pecho
ENT	Sequedad en la boca, epistaxis, dolor nasal, dolor orofaríngeo, tinnitus
Gastrointestinal	Dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos
Genitourinario	Anorgasmia, disfunción eréctil, aumento de la libido
Musculo esquelético	Artralgias, decoloración, entumecimiento, hormigueo, tensión muscular y calambres
Oftalmológico	Visión borrosa, midriasis, nistagmo
Pulmonar	Dificultad para respirar
Neurológico	Agresividad, bruxismo, mareos, dolor de cabeza, aturdimiento, pérdida de memoria, temblor, convulsiones
Psicológico	Ira, ansiedad, alucinaciones auditivas y visuales, depresión, disforia, empatía, euforia, fatiga, hormigueo, energía, aumento y disminución de la concentración, locuacidad, pánico, paranoia, distorsiones perceptivas, inquietud
Otros	El olor corporal “hedor a mefedrona”, diaforesis, fiebre, insomnio, pesadillas, erupciones en la piel

CONSECUENCIAS DE LA MEFEDRONA SOBRE LA SALUD

Las catinonas sintéticas (sales de baño) se consumen por sus propiedades estimulantes y entactógenas. La vía más común de administración es la ingestión oral de cápsulas, comprimidos o polvo envuelto en papel de cigarrillo (también llamado “bombardeo”). También se puede administrar a través de inserción rectal, intravenosa, subcutánea e inyecciones

intramusculares. La mefedrona y MDPV (metilendioxipirovalerona) se toman muy a menudo en botellones y varios consumidores de estas dos drogas mezclan las vías de administración para lograr ambos efectos rápidos y duraderos (Zawilska, 2014). Las evidencias indican que la mefedrona y MDPV se consumen en combinación con alcohol, heroína, cannabis, cocaína, ketamina, MDMA, así como otras catinonas, drogas psicotrópicas, propranolol o agentes anestésicos, ya sea para aumentar los



efectos o mejorar el bajón (Zawilska, 2014; Schifano et al., 2011). El consumo de catinonas sintéticas produce efectos subjetivos típicos y relacionados con otras drogas estimulantes: incrementa el estado de alerta y la conciencia, energía, euforia, sociabilidad, empatía, apertura, locuacidad, intensificación de experiencias sensoriales, excitación sexual y disminución del apetito e insomnio (Zawilska, 2014). Algunos consumidores humanos informan que los efectos subjetivos de la mefedrona son más similares a los del MDMA en comparación con los de la cocaína. Otros usuarios describen un fuerte deseo de repetir o aumentar las dosis después de tomar la mefedrona (Schifano et al., 2011). La mefedrona induce un *craving* (ansia por su consumo) más fuerte que el MDMA, y los consumidores que inhalan la mefedrona la valoran como más adictiva que la cocaína (German et al., 2014). Los efectos adversos de las catinonas sintéticas más frecuentes incluyen: alteración del estado mental (agitación, delirios paranoides, alucinaciones, ataques de pánico, automutilación, intentos de suicidio, actividad homicida), incapacidad para concentrarse, irritabilidad, dificultad para la memoria a corto plazo, hipertermia, taquicardia, dolor de pecho, hipertensión, irritación nasal y hemorragias nasales, temblores y convulsiones,

dilatación de las pupilas, visión borrosa, boca seca / sed o vómitos (Zawilska, 2014; Schifano et al., 2011; Capriola, 2013). Además, otros varios efectos pueden estar asociados con la intoxicación por catinonas incluyendo hiponatremia, fallos renales, retención urinaria, insuficiencia hepática aguda, cardiomiopatía, coagulación intravascular diseminada, cataracta y fascitis necrotizante. También se ha observado el desarrollo del síndrome de abstinencia, tolerancia y dependencia después de la retirada tras un consumo frecuente de mefedrona o MDPV (Gregg et al., 2014). En los últimos años también se han informado de varios casos de muertes relacionadas con el uso recreativo de catinonas sintéticas.

Algunos informes hacen hincapié en el aumento de la popularidad de la mefedrona entre hombres homosexuales que utilizan la droga únicamente para facilitar las relaciones sexuales. Esto tiene consecuencias alarmantes para la salud tales como el aumento de la propagación del VIH y otras infecciones de transmisión sexual. Además, hay un gran número de hombres VIH-positivos en esta subpoblación, la mayoría de los cuales comparten agujas para inyectarse las drogas y tienen relaciones sexuales sin protección, por lo que no se adhieren al tratamiento contra el VIH.

Tabla 2. Consecuencias sobre la salud por el uso de catinonas sintéticas (Zawilska, 2014)

Naturaleza	Síntomas
Mental	Agresión, agitación, anhedonia, ansiedad, confusión, delirios, depresión, disforia, irritabilidad, fatiga mental, ataques de pánico, paranoia, distorsión de la percepción, psicosis, automutilación, pensamientos suicidas/ suicidios, alucinaciones visuales y auditivas.
Adicción	Tolerancia, craving, síndrome de abstinencia.
Físico	Visión borrosa, bruxismo, mareos, dolor de cabeza, insomnio, hipertermia, midriasis, pesadillas, convulsiones, temblores. Paro cardíaco, dolor de pecho, palpitaciones, taquicardia sinusal, hipertensión, coagulación intravascular diseminada. La anorexia, náuseas, vómitos. Rabdomiólisis, lesión renal aguda. Sequedad en la boca, hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, sudoración y diaforesis profusa, la pérdida de peso después de un uso prolongado, insuficiencia multiorgánica, la muerte.



DISEÑADORES DE DROGAS Y ASPECTOS LEGALES

La mefedrona y la MDPV se clasificaron como drogas de la Lista I en los EE.UU. bajo la Ley de Prevención de Abuso de Drogas Sintéticas de 2012. Se ha previsto para 2013 la inclusión en dicha lista de la metilona, junto con otras catorce catinonas. La mefedrona fue controlada en el Reino Unido y en toda la Unión Europea en diciembre de 2010. El control de las catinonas sintéticas se justifica por su alto potencial de abuso, sus efectos psicoestimulantes y alucinatorios y por su alta toxicidad en humanos. La ausencia de uso médico conocido de estas sustancias es una distinción importante entre las drogas de la Lista I y la Lista II (que incluye sustancias con uso médico). La clasificación de las catinonas sintéticas ha reducido su consumo en el Reino Unido (Freeman et al., 2012), pero también ha supuesto un obstáculo para la investigación sobre cómo estos fármacos ejercen sus efectos y de cómo tratar mejor cualquier dependencia o la toxicidad derivada de su abuso. Dada su relativamente baja toxicidad para los sistemas monoaminérgicos centrales cuando se ingieren solas, las catinonas sintéticas pueden ser una alternativa útil a las anfetaminas en tratamiento de trastornos como el déficit de atención trastorno con hiperactividad (TDAH) o la depresión farmacorresistente. Sin embargo, los estudios necesarios para desarrollar una catinona sintética legal de uso clínico se complican dada su inclusión en la Lista I. La continua síntesis de nuevos estimulantes de diseño en laboratorios clandestinos supera en velocidad a la legislación e investigación sobre estas nuevas sustancias de abuso y, aunque la evidencia sugiere que la producción y el consumo de mefedrona han disminuido, ya se están distribuyendo nuevos grupos de catinonas sintéticas que no

se encuadran todavía en la legislación actual (Brandt et al., 2011).

CONCLUSIONES

Las catinonas sintéticas son nuevas drogas de abuso dentro de una larga serie de sustancias de diseño psicoestimulantes caracterizadas por su poder hedónico y efectos euforizantes, utilizándose como sustitutivas de estimulantes clásicos como la cocaína, MDMA y otras anfetaminas que son más caras y difíciles de obtener. Adquiridas bajo el nombre de "sales de baño", las catinonas sintéticas se pueden inhalar, ingerir por vía oral o inyectar en períodos de consumo compulsivo que pueden durar desde varias horas hasta días y que suelen mezclarse con otras drogas. Su consumo excesivo implica una toxicidad neurológica severa, con síntomas monoaminérgicos centrales y periféricos tan graves que pueden llevar a la muerte. La mefedrona y la metilona actúan sobre los transportadores celulares, estimulando la liberación presináptica de monoaminas y el bloqueo de la recaptación sináptica desde la hendidura sináptica, mientras el MDPV funciona como un bloqueador de la recaptación de monoaminas sin ningún efecto aparente sobre la liberación. La presencia prolongada de monoaminas en la sinapsis es la causa probable de los efectos estimulantes, hedónicos y alucinatorios de las catinonas sintéticas, así como de los déficits agudos y persistentes en los sistemas dopaminérgicos y serotonérgicos. Además, estas drogas tienen un potencial de abuso significativo, tal y como muestran los patrones de consumo humano, así como la autoadministración en modelos animales. A nivel de farmacología básica y toxicología se han evaluado los efectos de las catinonas sobre el sistema nervioso central y, en comparación con otras drogas, se sabe



relativamente poco sobre sus efectos sobre la sinapsis en los sistemas dopaminérgicos y serotoninérgicos. Su clasificación como drogas de tipo I ha dificultado la investigación para encontrar potenciales efectos farmacológicos en patologías como el TDAH (German et al., 2014).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adebamiro, A.; Perazella, M.A. (2012). Recurrent acute kidney injury following bath salts intoxication. *American Journal of Kidney Diseases*, 59, 273–5.
- Angoa-Perez, M.; Kane, M.J.; Briggs, D.I.; Francescutti, D.M.; Sykes, C.E.; Shah, M.M.; et al. (2013). Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *Journal of Neurochemistry*, 125, 102–10.
- Baumann, M.H.; Ayestas, Jr. M.A.; Partilla, J.S.; Sink, J.R.; Shulgin, A.T.; Daley, P.F.; et al. (2012). The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology*, 37, 1192–203.
- Baumann, M.H.; Partilla, J.S.; Lehner, K.R.; Thorndike, E.B.; Hoffman, A.F.; Holy, M.; et al. (2013). Powerful cocaine-like actions of 3,4-Methylenedioxypropylvalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive 'bath salts' products. *Neuropsychopharmacology*, 38, 552–62.
- BBC. (2009). New 'legal high' arrives in area. *British Broadcasting Corporation*.
- Borek, H.A.; Holstege, C.P. (2012). Hyperthermia and multiorgan failure after abuse of "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone. *Annals of Emergency Medicine*, 60, 103–5.
- Brandt, S.D.; Freeman, S.; Sumnall, H.R.; Measham, F.; Cole, J. (2011). Analysis of NRG 'legal highs' in the UK: identification and formation of novel cathinones. *Drug Testing and Analysis*, 3, 569–75.
- Brunt, T.M.; Poortman, A.; Niesink, R.J.; van den Brink, W. (2011). Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: Mephedrone. *Journal of Psychopharmacology*, 25, 1543–7.
- Capriola, M. (2013). Synthetic cathinone abuse. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications. Dove press journal*, 5, 109–115.
- Carhart-Harris, R.L.; King, L.A.; Nutt, D.J. (2011). A web-based survey on mephedrone. *Drug and Alcohol Dependence*, 118, 19–22.
- Centers AAoPC (2012). Bath salts data. In: Centers AAoPC, editor.
- Dargan, P.I.; Albert, S.; Wood, D.M. (2010). Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *Quarterly Journal of Medicine*, 103, 875–9.
- Davies, S.; Wood, D.M.; Smith, G.; Button, J.; Ramsey, J.; Archer, R.; et al. (2010). Purchasing 'legal highs' on the internet—is there consistency in what you get? *Quarterly Journal of Medicine*, 103, 489–93.
- den Hollander, B.; Rozov, S.; Linden, A.M.; Uusi-Oukari, M.; Ojanpera, I.; Korpi, E.R. (2013). Long-term cognitive and neurochemical effects of "bath salt" designer drugs methylone and mephedrone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 103, 501–9.
- Emerson, T.S.; Cisek, J.E. (1993). Methcathinone: a Russian designer amphetamine infiltrates the rural midwest. *Annals of Emergency Medicine*, 22, 1897–903.



- Fantegrossi, W.E.; Gannon, B.M.; Zimmerman, S.M.; Rice, K.C. (2013). In vivo effects of abused 'bath salt' constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in mice: drug discrimination, thermoregulation, and locomotor activity. *Neuropsychopharmacology*, 38, 563–73.
- Fleckenstein, A.E.; Volz, T.J.; Riddle, E.L.; Gibb, J.W.; Hanson, G.R. (2004). New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 681–98.
- Forrester, M.B. (2013). Adolescent synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Pediatrics Emergency Care*, 29, 151–5.
- Freeman, T.P.; Morgan, C.J.; Vaughn-Jones, J.; Hussain, N.; Karimi, K.; Curran, H.V. (2012). Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a 'new legal high'. *Addiction*, 107, 792–800.
- Freudenmann, R.W.; Oxler, F.; Bernschneider-Reif, S. (2006). The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction*, 101, 1241–5.
- Gebissa, E. (2010). Khat in the Horn of Africa: historical perspectives and current trends. *Journal of Ethnopharmacology*, 132, 607–14.
- German, G.L.; Fleckenstein, A.E.; Hanson, G.R. (2014) Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. *Life Sciences*, 97: 2-8.
- Gregg, R.; Rawls, S. (2014). Behavioral pharmacology of designer cathinones: A review of the preclinical literature. *Life Sciences*, 97, 27–30.
- Hadlock, G.C.; Webb, K.M.; McFadden, L.M.; Chu, P.W.; Ellis, J.D.; Allen, S.C.; et al. (2011). 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 339, 530–6.
- Henderson, G.L. (1988). Designer drugs: past history and future prospects. *Journal of Forensic Sciences*, 33, 569–75.
- James, D.; Adams, R.D.; Spears, R.; Cooper, G.; Lupton, D.J.; Thompson, J.P.; et al. (2011). Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emergency Medicine Journal*, 28, 686–9.
- Kalix, P. (1981). Cathinone, an alkaloid from khat leaves with an amphetamine-like releasing effect. *Psychopharmacology*, 74, 269–70.
- Kasick, D.P.; McKnight, C.A.; Klisovic, E. (2012). "Bath salt" ingestion leading to severe intoxication delirium: two cases and a brief review of the emergence of mephedrone use. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 38, 176–80.
- Kavanagh, P.; O'Brien, J.; Power, J.D.; Talbot, B.; McDermott, S.D. (2013). 'Smoking' mephedrone: the identification of the pyrolysis products of 4-methylmethcathinone hydrochloride. *Drug Testing Analysis*, 5, 291–305.
- Kehr, J.; Ichinose, F.; Yoshitake, S.; Goiny, M.; Sievertsson, T.; Nyberg, F.; et al. (2011). Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *British Journal of Pharmacology*, 164, 1949–58.
- Kram, T.C.; Cooper, D.A.; Allen, A.C. (1981). Behind the identification of China White. *Analytical Chemistry*, 53, 1379A–86A.



- Levine, M.; Levitan, R.; Skolnik, A. (2013). Compartment syndrome after "bath salts" use: a case series. *Annals of Emergency Medicine*, 61, 480–3.
- Marinetti, L.J.; Antonides, H.M. (2013). Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *Journal of Analytical Toxicology*, 37, 135–46.
- Marusich, J.A.; Grant, K.R.; Blough, B.E.; Wiley, J.L. (2012). Effects of synthetic cathinones contained in "bath salts" on motor behavior and a functional observational battery in mice. *Neurotoxicology*, 33, 1305–13.
- Mas-Morey, P.; Visser, M.H.; Winkelmolen, L.; Touw, D.J. (2013). Clinical toxicology and management of intoxications with synthetic cathinones ("bath salts"). *Journal of Pharmacy Practice*, 26, 353–7.
- Miotto, K.; Striebel, J.; Cho, A.; Wang, C. (2013). Clinical and pharmacological aspects of bath salt use: A review of the literature and case reports. *Drug and Alcohol Dependence*, 132, 1–12.
- Mixmag (2012). Mixmag's drug survey: the results. Available from: <http://www.mixmag.net/drugssurvey>.
- Morris, H. (2010). Mephedrone: the phantom menace. *Vice*, 98–100.
- Motbey, C.P.; Karanges, E.; Li, K.M.; Wilkinson, S.; Winstock, A.R.; Ramsay, J.; et al. (2012). Mephedrone in adolescent rats: residual memory impairment and acute but not lasting 5-HT depletion. *PLoS One*, 7:e45473.
- Murray, B.L.; Murphy, C.M.; Beuhler, M.C. (2012). Death following recreational use of designer drug "bath salts" containing 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV). *Journal of Medical Toxicology*, 8, 69–75.
- Prosser, J.M.; Nelson, L.S. (2011). The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *Journal of Medical Toxicology*, 8, 33–42.
- Ross, E.A.; Reisfield, G.M.; Watson, M.C.; Chronister, C.W.; Goldberger, B.A. (2012). Psychoactive "bath salts" intoxication with methylenedioxypropylvalerone. *American Journal of Medicine*, 125, 854–8.
- Schifano, F.; Corkery, J.; Ghodse, A.H. (2012). Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, "meow meow") in the United Kingdom. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32, 710–4.
- Schifano, F.; Albanese, A.; Fergus, S.; Stair, J.L.; Deluca, P.; Corazza, O. (2011). Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*, 214, 593–602.
- Sanchez, SdB. (1929). Sur un homologue de l'ephedrine. *Bulletin de la Société Chimique de France*, 45, 284–6.
- Shalev, A.; Munitz, H. (1986). The neuroleptic malignant syndrome: agent and host interaction. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 73, 337–47.
- Spiller, H.A.; Ryan, M.L.; Weston, R.G.; Jansen, J. (2011). Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones) in the United States. *Clinical Toxicology*, 49, 499–505.
- Stoica, M.V.; Felthous, A.R. (2013). Acute psychosis induced by bath salts: a case report with clinical and forensic implications. *Journal of Forensic Sciences*, 58, 530–3.



Thornton, S.L.; Gerona, R.R.; Tomaszewski, C.A. (2012). Psychosis from a bath salt product containing flephedrone and MDPV with serum, urine, and product quantification. *Journal of Medical Toxicology*, 8, 310–3.

U.S. Drug Enforcement Administration OoDC (2012). National Forensic Laboratory Information System: year 2011 annual report. In: Administration USDE, editor. Springfield, VA.

Watterson, L.R.; Kufahl, P.R.; Nemirovsky, N.E.; Sewalia, K.; Grabenauer, M.; Thomas B.F.; et al. (2012). Potent rewarding and reinforcing effects of the synthetic cathinone 3,4- methylenedioxypropylone (MDPV). *Addiction Biology*, 19 (2), 165-174.

Wiegand, T.J.; Wax, P.M.; Schwartz, T.; Finkelstein, Y.; Gorodetsky, R.; Brent, J.; et al. (2012). The Toxicology Investigators Consortium Case Registry—the 2011 experience. *Journal of Medical Toxicology*, 8, 360–77.

Winstock, A.; Mitcheson, L.; Ramsey, J.; Davies, S.; Puchnarewicz, M.; Marsden, J. (2011). Mephedrone: use, subjective effects and health risks. *Addiction*, 106, 1991–6.

Wood, D.M.; Hunter, L.; Measham, F.; Dargan, P.I. (2012). Limited use of novel psychoactive substances in South London night clubs. *Quarterly Journal of Medicine*, 105, 959–64.

Wright, Jr. M.J.; Angrish, D.; Aarde, S.M.; Barlow, D.J.; Buczynski, M.W.; Creehan, K.M.; et al. (2012 a). Effect of ambient temperature on the thermoregulatory and locomotor stimulant effects of 4-methylmethcathinone in Wistar and Sprague–Dawley rats. *PLoS One*, 7, e44652.

Wright, Jr. M.J.; Vandewater, S.A.; Angrish, D.; Dickerson, T.J.; Taffe, M.A. (2012). Mephedrone (4-methylmethcathinone) and D-methamphetamine improve visuospatial associative memory, but not spatial working memory, in rhesus macaques. *British Journal of Pharmacology*, 167, 1342–52.

Zawilska, J.B. (2014). Mephedrone and other cathinones. *Current Opinion in Psychiatry*, 27, 256–262.

Ziporyn, T. A. (1986). A growing industry and menace: makeshift laboratory's designer drugs. *JAMA*, 256, 3061–3.