

## **Drogas legales emergentes: marihuana sintética, kratom, salvia divinorum, metoxetamina y los derivados de la piperazina**

Raúl Espert Tortajada<sup>1,2</sup>, Joana Perez San Miguel<sup>1</sup>, Marien Gadea Doménech<sup>2</sup>,  
Javier Oltra-Cucarella<sup>3</sup> y Marta Aliño Costa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Neuropsicología (Servicio de Neurología), Hospital Clínico Universitario (Valencia)

<sup>2</sup> Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València

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

Recibido: 26/01/2015 · Aceptado: 27/02/2015

### **Resumen**

A pesar de su amplia oferta y disponibilidad a través de internet, muchas de las drogas de abuso emergentes siguen siendo desconocidas para un gran número de médicos y profesionales sanitarios. Las alternativas herbales a la marihuana (también conocidas como marihuana sintética), tales como el K2 o el *spice*, son un grupo de hierbas que contienen una mezcla de materia vegetal además de cannabinoides de origen sintético. El *Kratom*, es un producto vegetal derivado de *Mitragyna speciosa* Korth que tiene efectos similares a los de los opioides, y que se emplea para el tratamiento del dolor crónico y el alivio de los síntomas de retirada de los opiáceos. La *Salvia divinorum* es un alucinógeno con una farmacología muy singular que tiene cierto potencial terapéutico, pero que ha sido prohibido en muchos estados debido a las preocupaciones con respecto a sus efectos adversos de tipo psiquiátrico. La *Metoxetamina* se ha convertido recientemente en la “*ketamina legal*” disponible a través de internet. Además, los *derivados de la piperazina*, una clase de compuestos similares a la anfetamina que incluyen la BZP y TMFPP, han aparecido como una versión legal del “éxtasis”. Todos estos compuestos psicoactivos son percibidos como drogas seguras por los usuarios y están disponibles en internet a un golpe de ratón. Desafortunadamente, estas drogas tienen efectos indeseables dependiendo de la dosis y de la mezcla de drogas y oscilan de efectos mínimos a efectos serios sobre la salud. Este artículo revisa la farmacología, los efectos clínicos, la toxicidad y el manejo de su intoxicación para que los profesionales de la salud conozcan todas estas drogas emergentes de origen sintético.

### **Palabras Clave**

Marihuana sintética, kratom, salvia divinorum, metoxetamina, derivados de la piperazina.

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



## **Abstract**

Despite its wide range and availability over the Internet, many emerging abuse drugs remain unknown to many doctors and health professionals. Herbal marijuana alternatives (also known as synthetic marijuana), such as K2 or 'spice', are a group of herbal mixtures containing vegetable matter in addition to synthetic cannabinoids. Kratom is a plant product derived from *Mitragyna speciosa* Korth that has similar effects to opioids, and is used for the treatment of chronic pain and alleviating the symptoms of opioid withdrawal. *Salvia divinorum* is a hallucinogenic drug with a therapeutic potential, but has been banned in many states due to concerns about its psychiatric effects. Methoxetamine has recently become the "legal ketamine" available over the Internet. In addition, piperazine derivatives, a class similar to amphetamine including BZP and TMFPP compounds have emerged as a legal version of "ecstasy" All these psychoactive compounds are perceived as safe drugs for people and are available online. Unfortunately, these drugs have side effects depending on the dose and the mixture of drugs with health effects ranging from slight to serious. This article reviews the pharmacology, clinical effects, toxicity and managing of these drugs.

## **Key Words**

Herbal marijuana, kratom, *salvia divinorum*, methoxetamine, piperazine derivatives.

## **INTRODUCCION**

La reciente proliferación de sustancias psicoactivas no reguladas no tiene precedentes en la historia de las drogodependencias. Las autoridades europeas han identificado 41 nuevas sustancias psicoactivas sólo en el año 2010 (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction-Europol, 2011). La mayoría de estas drogas emergentes pertenecen a la familia de los cannabinoides sintéticos o bien a las de los alucinógenos (Zawilska, 2011). Estos productos suelen ser una mezcla de sustancias herbales y sintéticas que son muy fáciles de conseguir a través de internet (a

menudo son legales) y que se venden para producir efectos similares a los de las drogas ilegales. Desgraciadamente, muchas de estas sustancias pueden causar efectos adversos significativos o potencialmente mortales. Desde nuestro punto de vista, resulta crucial que el personal sanitario conozca todas estas nuevas sustancias y que esté familiarizado con sus efectos psicoactivos. El objetivo de este artículo de revisión es describir la farmacología y los efectos clínicos de varias clases de nuevos psicoactivos tales como la *marihuana sintética*, el *kratom*, la *salvia divinorum*, la *metoxetamina* y los derivados de la *piperazina* (Rosenbaum, Carreiro y Babu, 2012).



## LA MARIHUANA SINTÉTICA

Sustancias conocidas como *marihuana sintética* (MS), tales como el *spice* y el *K2* (entre otras), se comercializan como “*incienso*” y se etiquetan como “*no aptos para el consumo humano*”. Su contenido real o sus ingredientes raramente se identifican claramente en su embalaje. Los usuarios reconocen a la marihuana sintética como una alternativa legal a la marihuana natural que, supuestamente, consigue los mismos efectos clínicos que el *cannabis sativa* (Auwarter et ál., 2009; Muller et ál., 2010; Zimmerman et ál., 2009; Sobolevsky, Prasolov y Rodchenkov, 2010). Se vende en mezclas que contienen a menudo más de diez aditivos a base de hierbas que son difíciles o imposibles de identificar y que incluyen un cannabinoide sintético. Estos compuestos representan una pequeña fracción de las muchas drogas sintéticas diseñadas por las compañías farmacéuticas o por investigadores que exploran la unión receptor-ligando cannabinoide. Desde la década de 1960, la industria farmacéutica ha buscado agonistas de los receptores cannabinoideos por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias similares a las del tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), pero sin sus efectos secundarios psicotrópicos (Huffman, 2005; Mazzoni et ál., 2010; Pavlopoulos, Thakur, Nikas y Makriyannis, 2006; Gertsh et ál., 2008; Poso y Huffman, 2008; Marriott y Huffman, 2008). La síntesis de estas sustancias cannabinoideas desarrolladas durante este tiempo ha conducido a una mejor comprensión de los receptores cannabinoideos (CB1 y CB2) (Auwarter et ál., 2009; Pertwee et ál., 2010; Lindigkeit et ál., 2009; Zuba, Byrska y Maciow, 2011; Moran et ál., 2011; Uchiyama, Kikura-Hanajiri, Kawahara y Haishima, 2009; Pigeo,

2009). La consecuencia es que hay cientos de cannabinoideos sintéticos que pueden ser incorporados en la “*marihuana sintética*” como componentes “*herbales*” (Lapoint et ál., 2011).

Después de que las autoridades europeas y rusas prohibieron el *Spice* y otros cannabinoideos sintéticos en el año 2010, apareció el *K2* en los EE.UU. (McLachlan, 2009; Scalzo, 2010; Grigoriyev et ál., 2011). La popularidad de la marihuana sintética llevó al Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías (OEDT) a realizar un informe especial que describe la evolución del fenómeno del *spice*. Debido a que la MS está disponible en gran medida a través de internet, sus usuarios pueden ser adolescentes, adultos jóvenes, o estudiantes universitarios que experimentan con nuevas drogas (Schifano et ál., 2010; Hu, Primack, Barnett y Cook, 2011).

La Unión Europea (UE), a través de una red de alerta temprana (Reitox) y con un proyecto de investigación innovador a través de Internet (Psychonaut), ha seguido de manera proactiva los patrones emergentes de abuso de drogas (Schifano et ál., 2006; Mustata et ál., 2009). El sistema de alerta temprana Reitox involucra los 27 estados miembros de la UE que coordinan esfuerzos para ayudar a identificar fármacos emergentes de abuso. En EE.UU. existe una red de alerta temprana similar a la europea, llamada GTEC, que ofrece información semestral sobre nuevas drogas, financiada por el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA). El GTEC identificó el consumo emergente del *K2* en el medio oeste de EE.UU. en 2010 (Community Epidemiology Work Group/NIDA, 2010). Mientras se destapaba la “*epidemia*” de *K2*, las fuerzas policiales federales y locales de los EE.UU. detectaron otros cannabinoideos sintéticos identificados



como JWH-018, JWH-073, JWH-200, CP 47-497 y CP homólogo 47-497C8 (Mustata et ál., 2009).

## Farmacología y farmacocinética

Los efectos farmacológicos de la MS es probable que se deriven de sus ingredientes a base de hierbas (guija, frijol, loto azul, rosa mosqueta, cola de león, *dagga* salvaje, *lousewort*, guerrero indio, loto sagrado, loto rosa, lirio blanco de agua azul, malvavisco, trébol rojo, rosa, *Siberian motherwort*, vainilla y miel, entre otros) y de la presencia de cannabinoides sintéticos añadidos (Uchiyama et ál., 2009). Hay muy poca literatura médica para guiar a los médicos acerca de los efectos o toxicidad de muchas de estas hierbas. Una de las más conocidas es el *leonurus Leonotis* o *dagga* salvaje, una planta sudafricana que ha sido utilizada por sus efectos similares al cannabis (Tylden y Wild, 1967). Los cannabinoides sintéticos pueden ser divididos en siete grupos estructurales: (1) naftoylindoles (JWH-018 y JWH-073), (2) naftilmetilindoles, (3) naftoylpirroles, (4) naftilmethylindenes, (5) fenilacetilindoles (JWH-250), (6) ciclohexilfenoles (CP47,497), y (7) cannabinoides clásicos (HU-210). A pesar de su falta de similitud estructural con el  $\Delta^9$ -THC, estos compuestos se comportan como agonistas de los receptores cannabinoides (CB1 y CB2). Se sabe que los receptores CB1 y CB2 se distribuyen, respectivamente, sobre todo en el sistema nervioso central (ganglios basales, cerebelo, hipocampo y corteza cerebral) y por el tejido periférico (células sanguíneas e inmunológicas y bazo) (Chin, Murphy, Huffman y Kendall, 1999; Brown, Wager-Miller y Mackie, 2002). Sin embargo, cada vez hay más pruebas que sugieren que los receptores cannabinoides CB2 también

pueden estar presentes en el cerebro (Morgan, Stanford y Woodhall, 2009). Los receptores CB1 se han localizado en neuronas presinápticas GABAérgicas, mientras que los receptores CB2 se han detectado en las células del sistema inmunológico que influyen en la liberación de citoquinas y la migración celular (Verdurand, Dalton y Zavitsanou, 2010).

La MS se suele comprar como una mezcla de hierbas y de cannabinoides sintéticos para fumar. Algunos usuarios compran el cannabinoide sintético puro (es decir, JWH-018 en polvo) para extraer y rociar sobre cualquier mezcla de hierbas a la carta. En la actualidad hay empresas independientes que anuncian un test comercial para la detección de cannabinoides sintéticos en muestras de orina o sangre. El test sanguíneo está disponible para los metabolitos de los siguientes compuestos: AM-2201, AM-694, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-250, RCS-4, y RCS-8; los test de análisis de orina se encuentran disponibles para los metabolitos de los siguientes compuestos: AM-2201, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-250 y [73]. La persistencia de compuestos de la MS detectable en la orina puede variar desde 48 hasta 72 horas (NMS labs, 2011).

## Efectos clínicos y toxicidad

Hasta hace poco, ha habido pocos informes sobre los efectos clínicos de los cannabinoides sintéticos (presentes en la marihuana sintética) en los seres humanos. Hasta la fecha, los efectos clínicos de la MS provienen principalmente de los informes de casos de servicios de urgencias. Los efectos psiquiátricos predominantes son: ansiedad, paranoia, evitación del contacto



ocular, agitación, delirios (paranoides y de grandiosidad) y psicosis. Un hombre de 18 años de edad de Iowa se suicidó después de haber fumado K2 en el verano de 2010, lo que provocó que muchos de los poderes legislativos hicieran esfuerzos para prohibir los cannabinoides sintéticos. Las manifestaciones físicas descritas comúnmente tras el consumo de MS incluyen taquicardia, diaforesis y xerostomía. Un informe de un caso clínico describe una hipopotasemia leve (2,9 mEq / L) en una adolescente después de fumar JWH-018. También se han descrito convulsiones como posible efecto adverso de su consumo. Los cannabinoides sintéticos también se han postulado por sus propiedades inhibitorias de la enzima monoamino-oxidasa. Sin embargo, no hay casos publicados de *síndrome serotoninérgico* en el contexto del abuso de la MS. Un informe de caso único describe a un hombre de 20 años de edad que fumó 3 gramos de *Spice Gold* al día durante 8 meses; desarrolló tolerancia y los siguientes signos de abstinencia durante su ingreso en el hospital: “*craving* (ansia por la droga), pesadillas nocturnas, sudoración profusa, náuseas, temblores, dolor de cabeza, hipertensión y taquicardia (Rosenbaum, Carreiro y Babu, 2012).

### Intoxicación por MS

No existe un antídoto específico farmacológicamente reconocido para tratar las exposiciones a la MS. Cualquier paciente con síntomas adversos después de una intoxicación aguda debe dirigirse inmediatamente a urgencias, ya que es difícil saber el contenido real de los cannabinoides sintéticos. La intoxicación aguda de MS debe incluir la administración de benzodiazepinas para tratar la agitación y la ansiedad.

Un informe de caso único describe a un hombre de 21 años de edad que precisó intubación debido a hipoventilación y nivel de conciencia disminuido. Fue dado de alta 24 horas después. Los informes de casos son escasos y variados respecto a los efectos clínicos de la MS. Por ello, todos los pacientes ingresados por consumo de MS deben ser observados hasta la resolución de alteraciones de signos vitales, vómitos y síntomas psiquiátricos. Es difícil correlacionar los efectos observados tras el consumo de MS (agitación, taquicardia, hipertensión, convulsiones, y vómitos) con los efectos, muchas veces opuestos, tras la exposición a la marihuana (Simmons, Cookman, Kang y Skinner, 2011).

### KRATOM

A medida que la epidemia de la adicción a opiáceos crece, algunas personas con tolerancia a estas sustancias con frecuencia buscan métodos para evitar la desaparición de los síntomas tras su consumo (Assanangkornchai, Muekthong, Sam-Angsri y Pattanasattayawong, 2007; Arndt et ál., 2011). *Kratom* es un producto vegetal legal que se ha utilizado desde hace mucho tiempo para el tratamiento de la abstinencia de opiáceos y es accesible a través de internet sin receta (Vicknasingam, Narayanan, Beng y Mansor, 2010). Se trata de un derivado de *mitragyna speciosa* Korth, un árbol del sudeste asiático con propiedades duales inusuales: estimulantes y analgésicas. El *Kratom* fue prohibido en Tailandia en los años 1940 y en Malasia en 2003. A pesar de los esfuerzos de la DEA en EE.UU. por prohibir el *Kratom*, su popularidad persiste en Internet y es una de las cinco drogas legales más vendidas en el Reino Unido (Schmidt, Sharma, Schifano y Feinmann, 2011).



## Farmacología y Farmacocinética

La *Mitragyna speciosa* Korth es una planta compuesta por más de 25 alcaloides que varían en composición específica dependiendo de la ubicación geográfica del cultivo de la planta (Shellard, 1974; Leon et ál., 2009). Estructuralmente resulta muy similar a la yohimbina y se supone que es el alcaloide responsable de los efectos opioides del *Kratom*. Sin embargo, la *mitragyna* es estructuralmente distinta de opiáceos como la morfina y la codeína. Los modelos animales sugieren que este compuesto actúa sobre los receptores opioides mu y delta a nivel supraespinal, así como sobre las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas de la médula espinal (Matsumoto et ál., 1996). Los estudios en animales sugieren que la *mitragyna* puede estimular los receptores postsinápticos adrenérgicos alfa-2 (Matsumoto et ál., 2005). *Kratom* es muy popular para el tratamiento del dolor muscular dado que la *mitragyna* es aproximadamente 13 veces más potente que la morfina, mientras que la 7-hidroxitraginina (un componente menor de *mitragyna speciosa* Korth) es cuatro veces más potente que *mitragyna*. Los productos de *Kratom* actualmente presentes en el mercado están disponibles en forma de polvo u hojas y la droga se suele fumar, ingerir en forma de té o frotar en las encías (Maruyama et ál., 2009). Los efectos beneficiosos del *Kratom* actualmente conocidos incluyen analgesia, propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, antitusivas, antihipertensivas, como anestésico local, hipoglucémicas, antidiarreicas y antipalúdicas; otros supuestos beneficios incluyen la mejora de la circulación, el alivio del dolor muscular y la prolongación de la relación sexual (Idayu et ál., 2011). Los efectos son dosis-dependientes a partir de 5 a 10 minutos después de su consumo, con

una duración de 1 hora después de la ingesta (Suwanlert, 1975).

## Efectos clínicos y toxicidad

Los efectos clínicos de *Kratom* dependen de la dosis: a bajas dosis produce un efecto estimulante; en dosis más altas predomina el efecto opioide (Boyer, Bacu y Macalino, 2007; Adkins, Boyer y McKurdy, 2011). En una encuesta de 136 usuarios de *Kratom* de Malasia, el 88% de los usuarios recientes y el 80% de los usuarios a largo plazo (> 2 años) declararon que la *mitragyna* reduce los síntomas de abstinencia a los opiáceos. Un hombre de 32 años de edad, intubado tras una intoxicación por *Kratom*, no respondió a las benzodiacepinas (Roche, 2008). Treinta minutos después de la ingestión de una mezcla de té *Kratom* para aliviar el dolor crónico, un hombre de 64 años de edad experimentó convulsiones y tuvo que ser intubado (Nelsen, Lapoint, Hodgman y Aldous, 2010). Otro artículo publicado habla de un caso de un hombre de 44 años de edad con diagnóstico de hipotiroidismo primario tras el uso de *Kratom* para tratar el dolor abdominal crónico (Shelleg y Collins, 2011). Tras la retirada de esta sustancia, el paciente experimentó síntomas tales como “calambres, dolor abdominal, sudoración y diarrea”, experimentando un letargo y mixedema facial que respondieron a la levotiroxina, metadona y oxicodona (Shelleg y Collins, 2011). También se ha informado de síntomas de irritabilidad, bostezos, rinorrea y diarrea tras la exposición a esta sustancia (Suwanlert, 1975). Otro caso de un joven alemán de 25 años tras 2 semanas de exposición a *Kratom* informa de una lesión colestásica (tras biopsia hepática) sin daños hepatocelulares (Kapp et ál., 2011).



En una serie de casos procedentes de Suecia, la mezcla en polvo “Krypton” estuvo implicada en nueve muertes en un solo año. Se confirmó la presencia tanto de *mitragyna* como de *O-desmetiltramadol* (el metabolito activo del tramadol) en muestras de sangre postmortem (Kronstrand et ál., 2011).

## Manejo

“Krypton” es la marca de *Kratom* más peligrosa actualmente detectada. Las mezclas proteicas de productos herbales y su potencial contaminación con agentes químicos sintéticos opioides aumentan el riesgo de efectos secundarios graves. En estos casos se puede tratar con naltrexona parenteral si la exposición al *Kratom* produce hipoventilación. Sin embargo, las convulsiones inducidas por toxinas resultantes de opiodes sintéticos como el tramadol pueden no responder a la naloxona. El tratamiento de retirada del *Kratom* es clínicamente similar a la abstinencia de opiáceos y, en ocasiones, puede requerir el tratamiento con opiáceos de reemplazo (Rosenbaum, Carreiro y Babu, 2012).

## SALVIA DIVINORUM

La *salvia divinorum* (SD) es una hierba de la familia de la menta que es nativa de México, y se ha utilizado durante siglos por sus efectos psicotrópicos. La planta se usaba inicialmente (en forma de té u hojas masticadas) en rituales religiosos de curación por parte de los indígenas mazatecos para procurar “*encuentros espirituales*” (Kelly, 2011). De las especies de salvia conocidas, la SD es la única con propiedades alucinógenas debido a su contenido en salvinorina A (Baggott et ál., 2010). En la última década se ha detectado un aumento

en el uso recreativo de esta droga, predominantemente entre los adolescentes y adultos jóvenes de EE.UU., Europa y Japón. En 2008, la *Drug Enforcement Administration* (DEA) norteamericana informó de un notable incremento de incautaciones de SD (US Drug Enforcement Administration, 2011). En el mismo año, un informe de la DEA publicado estima que a nivel nacional 1.8 millones de personas han utilizado la SD en su vida, con una cantidad desproporcionada de usuarios que son los adultos jóvenes y adolescentes. Se trata de una planta fácil de obtener en internet, difícil de detectar y que se percibe como una sustancia segura por parte de los usuarios. También se conoce a la SD como “*sabio adivino*” “*sabio místico*”, “*menta mágica*”, “*Sally D*”, “*María Pastora*” y “*Purple Sticky*” (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2011). Se vende como un preparado herbal a base de salvinorina A que puede ser masticada, tragada, o (más comúnmente) fumada. La situación jurídica de SD está actualmente en proceso de cambio. La posesión o distribución de tanto la planta como de la salvinorina A son ilegales en varios estados de los Estados Unidos (US DEA, 2008). Recientemente, los medios de comunicación centraron su atención en la SD cuando la cantante y actriz Miley Cyrus fue fotografiada fumando esta hierba (Schwartz, 2010). El presunto asesino en el tiroteo de Tucson (Arizona) en 2011, Jared Lee Loughner, fue un consumidor habitual de SD (Sulzberger y Medina, 2011).

## Farmacología y farmacocinética

La Salvinorina A es un diterpeno psicotrópico responsable de los efectos alucinógenos de la salvia divinorum. A diferencia de otros alucinógenos que crean efectos



similares, tales como dimetiltriptamina (DMT) o la psilocibina, la salvinorina A no muestra ninguna actividad proserotonérgica y no se une al receptor 5HT<sub>2A</sub> (Roth et ál., 2002). En cambio, esta sustancia ejerce una importante acción selectiva sobre el receptor opioide kappa (ROK). La estimulación del ROK produce alucinaciones, diuresis y analgesia espinal, pero no causa depresión respiratoria. El papel de este receptor opioide está siendo investigado en la patogenia de trastornos mentales tales como la depresión y la esquizofrenia (Hanes, 2001). La SD y salvinorina A se administran típicamente a través de masticación (vía bucal) o bien se fuman; la duración y el inicio del efecto varía en función de la vía de administración. Después de la exposición bucal al extracto de la hoja de SD, los efectos psicoactivos ocurren en cuestión de segundos a minutos, y pueden persistir hasta una hora. Su inhalación (vaporizado de Salvinorina A) causa alucinaciones en cuestión de segundos, que pueden durar de 20 a 30 minutos (Siebert, 1994). Dosis de 10 mg no suelen producir alucinaciones después de su ingestión (vía oral). La administración intravenosa de salvinorina A no se ha descrito en humanos. La salvinorina A es degradada por varios isoenzimas del citocromo-oxidasa, incluyendo CYP 2D6, CYP1A1, CYP2C18 y CYP2E1. Un estudio *ex vivo* demostró que la salvinorina A es hidrolizada a una forma de metabolito inactivo, la salvinorina B, por esterasas sanguíneas (Schmidt et ál., 2005). En un estudio realizado con primates, la vida media de eliminación de la salvinorina A fue  $56,6 \pm 24,8$  minutos después de la administración intravenosa. La vida media de

eliminación varió en función del sexo y fue significativamente mayor en las hembras. En un estudio de radiomarcado de salvinorina A se han encontrado altas concentraciones en el cerebelo, así como la corteza visual estriada.

## Efectos clínicos y toxicidad

Las dosis típicas de SD son difíciles de determinar debido a la falta de información proporcionada por los fabricantes. SD se comercializa en varias dosis (5X-80X) que, según los informes, correlacionan con la concentración de salvinorina A, sin embargo, no hay información de la dosis fiable segura incluida en el envase. Los usuarios normalmente inhalan humo de SD mediante una pipa y lo mantienen en sus pulmones entre 10 y 30 segundos (similar a fumar marihuana), y pueden repetir esta acción varias veces (Baggott et ál., 2010). En una sesión media, los usuarios suelen fumar entre 0,25-0,75 gramos de SD. La experiencia psicotrópica de esta sustancia suele tener una duración máxima de 15-20 minutos (Johnson et ál., 2011). Los usuarios informan que la intensidad de la experiencia es proporcional a la concentración de SD, así como un intenso efecto "único" que describen como similar al trance conseguido con la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la ketamina o el cannabis (Bagott, Erowid y Erowid, 2004). Este efecto incluye alucinaciones, distorsiones visuales, alteraciones de la imagen corporal o del ambiente y sensaciones potenciadas. Algunos usuarios de SD describen sinestesia (escuchar colores u oler sonidos), mientras que otros experimentan experiencias extracorpóreas. También se han descrito efectos antidepresivos persistentes (con





una duración > 24 h) tras el uso de esta sustancia (Baggott et ál., 2010). Los efectos adversos documentados incluyen una ansiedad intensa durante el efecto pico. Durante la fase de intoxicación aguda, algunos usuarios describen disforia y confusión con un sentido aterrador de una “realidad fracturada” y deterioro temporal del lenguaje (Lange et ál., 2010). A menudo se observa un efecto de “resaca” que incluye dolor de cabeza y somnolencia durante varias horas después de la exposición a la SD (Kelly, 2011). Un informe de caso único describe una psicosis persistente en un paciente de 21 años previamente sano, lo que sugiere que el fármaco puede disparar o bien exacerbar los síntomas en aquellos que están genéticamente predispuestos (Przekop y Lee, 2009). Cabe destacar que la SD es con frecuencia ingerida conjuntamente con otros alucinógenos y / o con alcohol, lo que aumenta el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos y de toxicidad cardiovascular (Vohra, Seefeld, Cantrell y Clarck, 2011). La naturaleza única de la SD sobre este sistema receptor opiáceo kappa sugiere posibles beneficios medicinales, muchos de los cuales se están estudiando en la actualidad. La Salvinorina A ha demostrado un efecto antidepresivo y, en menor grado, ansiolítico en un modelo de roedor. Esta sustancia también ha demostrado *in vivo* efectos anti-inflamatorios y analgésicos (Aviello et ál., 2011). El compuesto también ha sido implicado como un modulador de la vía de recompensa dopaminérgica, lo que sugiere un posible papel en el tratamiento de la adicción (Cunningham, Rothman y Prisinzano, 2011). Al igual que con todas las drogas de abuso, preocupa su potencial de dependencia. Actualmente, no hay datos para identificar riesgo de abuso en

usuarios de SD. De 500 usuarios encuestados, menos del 1% informaron acerca de sensaciones de adicción o dependencia (Baggott, Erowid y Erowid, 2004).

## Manejo médico de la SD

Existe una escasez de datos sobre el manejo médico de las intoxicaciones por SD, principalmente debido a la poca frecuencia con la que los usuarios actuales acuden a centros hospitalarios para recibir tratamiento médico. Esto puede deberse a la rara ocurrencia de efectos adversos clínicamente significativos, la falta de publicación de informes toxicológicos, la falta de información sobre la SD en urgencias hospitalarias o por la ingestión de varias sustancias que pueden enmascarar los síntomas. No existe antídoto conocido para el tratamiento de la intoxicación de la SD. Algunos cuestionan la utilidad de la naloxona para revertir los efectos neuropsiquiátricos inducidos por la SD (no existen datos en su eficacia). Si se detecta agitación severa tras la intoxicación por esta sustancia se puede aplicar la sedación con benzodiazepinas (Rosenbaum, Carreiro y Babu, 2012).

## METOXETAMINA

Recientemente, los sistemas de vigilancia de drogas han informado acerca del uso recreativo de metoxetamina (MXE o MKET), un análogo de la ketamina. Se trata de una sustancia sobre la que hay muy poca información en la literatura médica, dado que la droga apareció por primera vez en 2010 (Erowid Vaults, 2011). El Reino Unido parece ser el mercado primario, aunque la mayoría de proveedores ya ofrecen una distribución internacional a través de internet.



## Farmacología y farmacocinética

De acuerdo con varios sitios web, la metoxetamina es un análogo sintético de la ketamina. Esta nueva droga difiere de la ketamina por un grupo 3-metoxi en lugar del grupo 2-cloro en el anillo de fenilo, y por un grupo n-acetato sustituido para el grupo N-metil en la parte de amina de la molécula (Kaupang, Gorbitz y Hansen, 2010). Aunque ningún estudio formal ha demostrado el mecanismo de acción de la droga, la metoxetamina es probable que comparta el mecanismo de acción de la ketamina a través del antagonismo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y la inhibición de la recaptación de dopamina. Esta nueva droga puede ingerirse por vía oral, usar la vía rectal, insuflada, o bien inyectada por vía intramuscular. Las dosis típicas oscilan entre 10 y 15 mg, y la duración de sus efectos oscila entre 1 a 2 horas.

## Efectos clínicos y toxicidad

Los usuarios de la metoxetamina experimentan euforia, distorsiones perceptivas y alucinaciones similares a las de la ketamina, además de un efecto similar al de los opiáceos (Erowid Experience Vaults, 2011). Las reacciones adversas incluyen náusea severa, vómitos, diarrea, paranoia y ansiedad. Los usuarios también han descrito depresión respiratoria, efectos antidepresivos y mejora del dolor del miembro fantasma. También se ha informado sobre taquicardia y nistagmo rotatorio como efectos indeseables (Ward, Ree y Plansky, 2011). Sin embargo, otros efectos adversos asociados a la ketamina, incluyendo hipertensión, laringoespasma y edema pulmonar no se han informado con la metoxetamina.

## Detección y manejo

El diagnóstico de la intoxicación metoxetamina se basa en la historia y la presentación clínica del paciente. No existen recomendaciones específicas para el manejo de la intoxicación a esta droga, aunque sería razonable seguir una estrategia similar a la utilizada en aquellos pacientes intoxicados con ketamina o fenciclidina: tratamiento agresivo con benzodiazepinas, antieméticos, líquidos intravenosos y soporte respiratorio si es necesario.

## DERIVADOS DE LA PIPERAZINA

La piperazina se desarrolló originalmente como un antihelmíntico que fue reconocido por sus efectos similares a las anfetaminas. Los derivados de la piperazina son una clase popular de estimulantes a menudo comercializado como “party pills” o “éxtasis legal”. La más conocida de esta clase de drogas recreativas es la benzilpiperacina (BZP o A2), pero existen derivados como el TMFPP y mCPP. Hay muchos nombres comerciales para las mezclas de derivados de la piperazina; algunos de los más comunes se denominan “Benzo Fury,” “MDAI” o “Cabeza rápida”. La BZP recibió el estatus de la Lista I de drogas en 2004; sin embargo, el número de incautaciones de BZP suministrados a los laboratorios forenses creció de 437 en 2007 a 13.822 en 2009 (Drug Enforcement Agency, 2010).

## Farmacología - farmacocinética

Debido a la consideración de la BZP como antidepresivo, hay muchos datos farmacológicos sobre esta piperazina. La BZP tiene efectos serotoninérgicos centrales causados por la inhibición de la recaptación



de la serotonina. La BZP también causa inhibición del transportador de serotonina. Estudios adicionales *in vitro* han demostrado que la TMFPP actúa sobre el transportador de serotonina para liberar las reservas endógenas de este neurotransmisor de una manera similar a la MDMA y otras anfetaminas. Los derivados de la piperazina se venden en forma de pastillas o polvos que frecuentemente contienen mezclas de entre dos y cuatro productos químicos (Staaak, 2007). La dosis típica de BZP es de 75 a 150 mg y el efecto resultante tiene una duración de 6 a 8 horas. Los efectos de la BZP pueden prolongarse más de 2 horas después de la ingestión y muchos usuarios toman dosis múltiples antes de la aparición del efecto (Bye et ál., 1973).

### Efectos clínicos y toxicidad

Los efectos de los derivados de las piperazinas pueden ser indistinguibles de los de las anfetaminas. En dosis bajas, estas sustancias causan efectos estimulantes, mientras que los efectos alucinógenos predominan en dosis más altas (Campbell et ál., 1973). El efecto similar al MDMA a través de las piperazinas se consigue por lo general mezclando BZP y TMFPP. Los síntomas más frecuentes en urgencias hospitalarias tras la intoxicación con derivados de la piperazina son palpitations, ansiedad, dolor de cabeza y vómitos. La taquicardia sinusal también resulta común, y en el 32% de los pacientes se ha documentado prolongación del intervalo QT. Otros efectos incluyen convulsiones (detectadas en 14 pacientes consumidores), con un rango de 30 minutos a 8 horas después de la exposición a estas sustancias. Se encontró en una paciente una hiponatremia significativa (118 mmol/L). En un análisis de la

composición química de las “drogas legales” compradas a través de internet, algunos investigadores obtuvieron varios productos que contenían piperazina. Se encontraron varias mezclas, sobre todo la combinación de BZP y TMFPP, o MBzP y TMFPP, entre otras. (Davis et ál., 2010).

### Manejo de la droga

La toxicidad de esta familia de drogas tiene asociados claros efectos simpaticomiméticos, por lo cual se suelen emplear las benzodiazepinas y fluidos intravenosos para el alivio de los síntomas. Las convulsiones y agitación (detectadas hasta 8 horas tras la intoxicación por piperazinas) también pueden ser tratados con benzodiazepinas (Wood et ál., 2007). Asimismo deberían realizarse electrocardiogramas en serie para evaluar las alteraciones del intervalo QT.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La proliferación ultrarrápida de “hierbas legales” ha superado la vigilancia tradicional y los mecanismos de regulación de los grandes centros de vigilancia de drogodependencias. Una vez que un producto en particular se detecta, regula o prohíbe, otro compuesto similar se comercializa en su lugar como la “nueva alternativa legal”. Los sistemas de vigilancia toxicológicos tradicionales se han quedado obsoletos para la detección de estas drogas emergentes. A ello se une que muchos médicos desconocen estas nuevas sustancias (su detección en el ámbito clínico es a menudo imposible), y que la clasificación se hace difícil por la gran variedad de nombres de productos y contenidos (que no se especifican en la etiqueta). Por lo general, se sabe bastante poco sobre los efectos clínicos, la toxicidad y el potencial de abuso de estos nuevos pro-



ductos. Cada una de las drogas mencionadas en este artículo de revisión se anuncia como productos legales. Otros factores que los hacen atractivos para los usuarios son su disponibilidad (fáciles de adquirir a través de internet), así como su relación calidad-precio. Estos productos, consumidos mayoritariamente por adolescentes, a menudo se describen como “hierbas naturales”, dotadas de un aura de seguridad para muchos consumidores. Las dificultades para la detección de muchos de los productos utilizados como “drogas legales” vendidos como euforizantes, puede resultar especialmente atractivo para los atletas, personal militar y gente que usa este tipo de sustancias para rendir más en el trabajo (Rosenbaum, Carreiro y Babu, 2012).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adkins, J.E., Boyer, E.W., McCurdy, C.R. (2011). *Mitragyna speciosa*, a psychoactive tree from Southeast Asia with opioid activity. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 11, (9), 1165–1175.
- Arndt, T., Claussen, U., Gussregen, B., Schrofel, S., Sturzer, B., Werle, A. et al (2011). Kratom alkaloids and O-desmethyltramadol in urine of a “Krypton” herbal mixture consumer. *Forensic Science International*, 208, (1–3), 47–52.
- Assanangkornchai, S., Muekthong, A., Sam-Angsri, N., Pattanasattayawong, U. (2007). The use of *mitragynine speciosa* (“Krathom”), an addictive plant, in Thailand. *Substance Use & Misuse*, 42, (14), 2145–2157.
- Auwarter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Muller, M., Putz, M., Ferreiros, N. (2009). ‘Spice’ and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *Journal of Mass Spectrometry*, 44, (5), 832–837
- Aviello, G., Borrelli F, Guida, F., Romano, B., Lewellyn, K., De Chiaro, M. et ál. (2011). Ultrapotent effects of salvinorin A, a hallucinogenic compound from *Salvia divinorum*, on LPS stimulated murine macrophages and its anti-inflammatory action in vivo. *Journal of Molecular Medicine (Berl.)*, 89, (9), 891–902.
- Baggott, M., Erowid, E., Erowid, F. (2004). A survey of *Salvia divinorum* users. *Erowid Extracts*, 6, 12–14.
- Baggott, M.J., Erowid, E., Erowid, F., Galloway, G.P., Mendelson, J. (2010). Use patterns and self-reported effects of *Salvia divinorum*: an internet-based survey. *Drug and Alcohol Dependence*, 111(3), 250–256.
- Boyer, E.W., Babu. K.M., Macalino. G.E. (2007). Self-treatment of opioid withdrawal with a dietary supplement, Kratom. *The American Journal on Addictions*, 16, (5), 352–356.
- Brown, S.M., Wager-Miller, J., Mackie, K. (2002). Cloning and molecular characterization of the rat CB2 cannabinoid receptor. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1576, (3), 255–264.
- Bye, C., Munro-Faure, A.D., Peck, A.W., Young, P.A. (1973). A comparison of the effects of 1-benzylpiperazine and dexamphetamine on human performance tests. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 6, (3), 163–169.
- Campbell, H., Cline. W., Evans. M., Lloyd, J., Peck, A.W. (1973). Comparison of the effects of dexamphetamine and 1-benzylpiperazine in former addicts. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 6,(3), 170–176.
- Chin, C.N., Murphy, J.W., Huffman. J.W., Kendall. D.A. (1999). The third transmembrane helix of the cannabinoid receptor plays a role in the selectivity of aminoalkylindoles for CB2, peripheral cannabinoid receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291, (2), 837–844.
- Cunningham, C.W., Rothman, R.B., Prisinzano, T.E. (2011). Neuropharmacology of the naturally occurring kappa-opioid



hallucinogen salvinorin A. *Pharmacological Reviews*, 63, (2), 316–347.

Davies, S., Wood, D.M., Smith, G., Button, J., Ramsey, J., Archer, R. et ál. (2010). Purchasing 'legal highs' on the Internet—is there consistency in what you get? *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 103, (7), 489–493.

Drug Enforcement Agency (2010). Drugs and chemicals of concern: N benzylpiperazine.

Erowid Experience Vaults—Methoxetamine (2011). First time for and experienced K lover. <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID088687>. Accessed 17 July 2011.

Erowid Experience Vaults—Methoxetamine (2011) Suspected overdose, be careful. <http://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID091291>. Accessed 19 July 2011

Erowid Vaults (2011). Methoxetamine. <http://www.erowid.org/chemicals/methoxetamine/>. Accessed 18 July 2011.

European Monitoring Centre for Drugs and Addiction-Europol (2011). 2010 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_132857\\_EN\\_EMCDDA-Europol%20Annual%20Report%202010A.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_132857_EN_EMCDDA-Europol%20Annual%20Report%202010A.pdf). Accessed 1 May 2011

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2011) Salvia divinorum. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drugprofiles/salvia>. Accessed 20 Aug 2011

Gertsch, J., Leonti, M., Raduner, S., Racz, I., Chen, J.Z., Xie, X.Q. et al (2008). Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 105, (26), 9099–9104.

Grigoryev, A., Savchuk, S., Melnik, A., Moskaleva, N., Dzhurko, J., Ershov, M. et al (2011). Chromatography-mass spectrometry

studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 879, (15–16), 1126–1136.

Hanes, K.R. (2001). Antidepressant effects of the herb Salvia divinorum: a case report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21, (6), 634–635.

Hu, X., Primack, B.A., Barnett, T.E., Cook, R.L. (2011). College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *Substance Abuse Treatment, Prevention, and Policy* 6, 16–24.

Huffman, J.W. (2005). CB2 receptor ligands. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 5, (7), 641–649.

Idayu, N.F., Hidayat, M.T., Moklas, M.A., Sharida, F., Raudzah, A.R., Shamima, A.R. et al (2011). Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *Phytomedicine*, 18,(5), 402–407.

Johnson, M.W., MacLean, K.A., Reissig, C.J., Prisinzano, T.E., Griffiths, R.R. (2011). Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug and Alcohol Dependence* 115, (1–2), 150–155.

Kapp, F.G., Maurer, H.H., Auwarter, V., Winkelmann, M., Hermanns-Clausen, M. (2011). Intrahepatic cholestasis following abuse of powdered Kratom (*Mitragyna speciosa*). *Journal of Medical Toxicology*, 7, (3), 227–231.

Kaupang, A., Gorbitz, C.H., Hansen, T. (2010). Tert-Butyl 4-(2-diazoacet-yl)piperazine-1-carboxyl-ate. *Acta Crystallographica Sect E*, 66, (Pt 6):o1299.



Kelly, B.C. (2011). Legally tripping: a qualitative profile of *Salvia divinorum* use among young adults. *Journal of Psychoactive Drugs*, 43, (1), 46–54.

Kronstrand, R., Roman, M., Thelander, G., Eriksson, A. (2011). Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyltramadol from the herbal blend Krypton. *Journal of Analytical Toxicology*, 35, (4), 242–247.

Lange, J.E., Daniel, J., Homer, K., Reed, M.B., Clapp, J.D. (2010). *Salvia divinorum*: effects and use among YouTube users. *Drug and Alcohol Dependence* 108, (1–2), 138–140.

Lapoint, J., James, L.P., Moran, C.L., Nelson, L.S., Hoffman, R.S., Moran, J.H. (2011). Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clinical Toxicology (Phila)* 49, (8), 760–764.

Leon, F., Habib, E., Adkins, J.E., Furr, E.B., McCurdy, C.R., Cutler, S.J. (2009). Phytochemical characterization of the leaves of *Mitragyna speciosa* grown in U.S.A. *Natural Product Communications*, 4, (7), 907–910.

Lindigkeit, R., Boehme, A., Eiserloh, I., Luebbecke, M., Wiggermann, M., Ernst, L. et al (2009). Spice: a never ending story? *Forensic Science International*, 191, (1–3), 58–63.

Marriott, K.S., Huffman, J.W. (2008). Recent advances in the development of selective ligands for the cannabinoid CB(2) receptor. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8, (3), 187–204.

Maruyama, T., Kawamura, M., Kikura-Hanajiri, R., Takayama, H., Goda, Y. (2009) The botanical origin of Kratom (*Mitragyna speciosa*; Rubiaceae) available as abused drugs in the Japanese markets. *Journal of Natural Medicines*, 63 (3), 340–344.

Matsumoto, K., Horie, S., Takayama, H., Ishikawa, H., Aimi, N., Ponglux, D. et

al (2005). Antinociception, tolerance and withdrawal symptoms induced by 7-hydroxymitragynine, an alkaloid from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sciences*, 78 (1), 2–7.

Matsumoto, K., Mizowaki, M., Suchitra, T., Takayama, H., Sakai, S., Aimi, N. et al (1996). Antinociceptive action of mitragynine in mice: evidence for the involvement of supraspinal opioid receptors. *Life Sciences*, 59, (14), 1149–1155.

Matsumoto, K., Yamamoto, L.T., Watanabe, K., Yano, S., Shan, J., Pang, P.K. et al (2005) Inhibitory effect of mitragynine, an analgesic alkaloid from Thai herbal medicine, on neurogenic contraction of the vas deferens. *Life Sciences*, 78, (2), 187–194.

Mazzoni, O., Diurno, M.V., di Bosco, A.M., Novellino, E., Grieco, P., Esposito, G. et al (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of analogs of indole-based cannabinomimetic agents. *Chemical Biology and Drug Design*, 75, (1), 106–114.

McLachlan, G. (2009). Taking the spice out of legal smoking mixtures. *The Lancet* 374, (9690):600.

Moran, C.L., Le, V.H., Chimalakonda, K.C., Smedley, A.L., Lackey, F.D., Owen, S.N. et al (2011). Quantitative measurement of JWH-018 and JWH-073 metabolites excreted in human urine. *Analytical Chemistry*, 83, (11), 4228–4236.

Morgan, N.H., Stanford, I.M., Woodhall, G.L. (2009). Functional CB2 type cannabinoid receptors at CNS synapses. *Neuropharmacology*, 57, (4), 356–368.

Muller, H., Sperling, W., Kohrmann, M., Huttner, H.B., Kornhuber, J., Maler, J.M. (2010). The synthetic cannabinoid spice as a trigger for an acute exacerbation of cannabis induced recurrent psychotic episodes. *Schizophrenia Research*, 118, (1–3), 309–310.



- Mustata, C., Torrens, M., Pardo, R., Perez, C., Farre, M. (2009). Spice drugs: cannabinoids as a new designer drugs. *Adicciones*, 21, (3), 181–186.
- Nelsen, J.L., Lapoint, J., Hodgman, M.J., Aldous, K.M. (2010). Seizure and coma following Kratom (*Mitragynina speciosa* Korth) exposure. *Journal of Medical Toxicology*, 6, (4), 424–426.
- NMS labs (2011). NMS Labs Online Test Catalog. <http://www.nmslabs.com/services-forensic-K2-ELISA-FAQ>. Accessed 30 Oct 2011.
- Pavlopoulos, S., Thakur, G.A., Nikas, S.P., Makriyannis, A. (2006). Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Current Pharmaceutical Design*, 12, (14), 1751–1769.
- Pertwee, R.G., Howlett, A.C., Abood, M.E., Alexander, S.P., Di Marzo, V., Elphick, M.R. et al (2010). International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: beyond CB and CB. *Pharmacological Reviews* 62, (4), 588–631.
- Piggee, C. (2009). Investigating a not-so-natural high. *Analytical Chemistry* 81, (9), 3205–3207.
- Poso, A., Huffman, J.W. (2008). Targeting the cannabinoid CB2 receptor: modelling and structural determinants of CB2 selective ligands. *British Journal of Pharmacology*, 153, (2), 335–346.
- Przekop, P., Lee, T. (2009). Persistent psychosis associated with *Salvia divinorum* use. *American Journal of Psychiatry*, 166, (7), 832–841.
- Roche, K. (2008). Kratom: a case of a legal high. *Clinical Toxicology*, 46, (7), 598.
- Rosenbaum, C.D., Carreiro, S.P., Babu, K.M. (2012). Here Today, Gone Tomorrow...and Back Again? A Review of Herbal Marijuana Alternatives (K2, Spice), Synthetic Cathinones (Bath Salts), Kratom, *Salvia divinorum*, Methoxetamine, and Piperazines. *Journal of Medical Toxicology*, 8, 15–32.
- Roth, B.L., Baner, K., Westkaemper, R., Siebert, D., Rice, K.C., Steinberg, S. et al (2002). Salvinorin A: a potent naturally occurring nonnitrogenous kappa opioid selective agonist. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 99, (18), 11934–11939.
- Scalzo, A. (2010). K2 synthetic marijuana use among teenagers- Missouri, 2010. *The Epidemic Information Exchange, Missouri*.
- Schifano, F., Deluca, P., Baldacchino, A., Peltoniemi, T., Scherbaum, N., Torrens, M. et al. (2006). Drugs on the web; the psychonaut 2002 OEU project. *Progress In Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 3, (4), 640–646.
- Schifano, F., Ricciardi, A., Corazza, O., Deluca, P., Davey, Z., Rafanelli, C. (2010). New drugs of abuse on the web: the role of the psychonaut web mapping project. *Rivista di Psichiatria* 45,(2), 88–93.
- Schmidt, M.M., Sharma, A., Schifano, F., Feinmann, C. (2011). “Legal highs” on the net-evaluation of UK-based websites, products and product information. *Forensic Science International*, 206, (1–3), 92–97.
- Schmidt, M.S., Prisinzano, T.E., Tidgewell, K., Harding, W., Butelman, E.R., Kreek, M.J. et al (2005). Determination of salvinorin A in body fluids by high performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization. *Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 818, (2), 221–225.
- Schwartz, A. (2010). Bong hit gives Miley Cyrus the giggles. <http://www.people.com/people/article/0,,20448642,00.html>. Accessed 11 Aug 2011
- Sheleg, S.V., Collins, G.B. (2011). A coincidence of addiction to “Kratom” and severe primary hypothyroidism. *Journal of Addiction Medicine*, 5 (4), 300–301.



- Shellard, E.J. (1974). The alkaloids of *Mitragyna* with special reference to those of *Mitragyna speciosa*, Korth. *Bull Narc*, 26, (2), 41–55.
- Siebert, D.J. (1994). *Salvia divinorum* and salvinin A: new pharmacologic findings. *Journal of Ethnopharmacology*, 43, 53–56.
- Simmons, J., Cookman, L., Kang, C., Skinner, C. (2011). Three cases of “spice” exposure. *Clinical Toxicology (Phila)* 49, (5), 431–433.
- Sobolevsky, T., Prasolov, I., Rodchenkov, G. (2010). Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post administration urine. *Forensic Science International*, 200, (1–3), 141–147.
- Staack, R.F. (2007). Piperazine designer drugs of abuse. *The Lancet* 369, (9571), 1411–1413.
- Sulzberger, A., Medina, J. (2011). Shooting suspect had been known to use potent, and legal, hallucinogen. <http://www.nytimes.com/2011/01/18/us/18salvia.html>. Accessed 20 Aug 2011
- Suwanlert, S. (1975). A study of kratom eaters in Thailand. *Bull Narc*, 27,(3), 21–27.
- Tylden, E., Wild, D. (1967). A case for cannabis? *British Medical Journal*, 3, (5564): 556.
- Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., Kawahara, N., Haishima, Y., Goda, Y. (2009). Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)* 57, (4), 439–441.
- US Drug Enforcement Administration (2008). *Salvia divinorum* and salvinin A. [http://www.justice.gov/dea/concern/salvia\\_divinorum\\_one\\_pager.pdf](http://www.justice.gov/dea/concern/salvia_divinorum_one_pager.pdf). Accessed 20 Aug 2011
- US Drug Enforcement Administration (2011). *Salvia divinorum— drug fact sheet*. [http://www.justice.gov/dea/pubs/abuse/drug\\_data\\_sheets/Salvia.pdf](http://www.justice.gov/dea/pubs/abuse/drug_data_sheets/Salvia.pdf). Accessed 20 Aug 2011
- Verdurand, M., Dalton, V.S., Zavitsanou, K. (2010). GABA(A) receptor density is altered by cannabinoid treatment in the hippocampus of adult but not adolescent rats. *Brain Research*, 1351, 238–245.
- Vicknasingam, B., Narayanan, S., Beng, G.T., Mansor, S.M. (2010) The informal use of ketum (*Mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *International Journal of Drug Policy*, 21, (4), 283–288.
- Vohra, R., Seefeld, A., Cantrell, F.L., Clark, R.F. (2011). *Salvia divinorum*: exposures reported to a statewide poison control system over 10 years. *The Journal of Emergency Medicine*, 40, (6), 643–650.
- Ward, J., Rhyee, S., Plansky, J. (2011). Methoxetamine: a novel ketamine analog and growing health-care concern. *Clinical Toxicology (Phila)* 49,(9), 874–875.
- Wood, D.M., Dargan, P.I., Button, J., Holt, D.W., Ovaska, H., Ramsey, J. et al. (2007). Collapse, reported seizure—and an unexpected pill. *The Lancet*, 369, (9571): 1490.
- Zawilska, J.B. (2011). “Legal highs”—new players in the old drama. *Current Drug Abuse Reviews*, 4, (2), 122–130.
- Zimmermann, U.S., Winkelmann, P.R., Pilhatsch, M., Nees, J.A., Spanagel, R., Schulz, K. (2009). Withdrawal phenomena and dependence syndrome after the consumption of “spice gold”. *Deutsches Arzteblatt International*, 106, (27), 464–467.
- Zuba, D., Byrska, B., Maciow, M. (2011) Comparison of “herbal highs” composition. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 400, (1), 119–126.