



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma
de Barcelona

**Potencial de abuso y farmacología humana de la mefedrona
(4-MMC, 4-metilmetcatinona)**

Memoria presentada por Esther Papaseit Fontanet
para optar al título de Doctor en Medicina

Programa de Doctorat de Farmacologia
Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

Barcelona, 21 de Abril de 2016

Firma Directores

Magí Farré Albaladejo

Óscar García Algar

Firma Doctoranda: Esther Papaseit Fontanet



Universitat Autònoma
de Barcelona

Magí Farré Albaladejo, Catedràtic de Farmacologia del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona, i

Óscar García Algar, Professor associat del Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de Medicina Preventiva de la Universitat Autònoma de Barcelona

FAN CONSTAR:

Que la memòria presentada per Esther Papaseit Fontanet amb títol "Potencial de abuso y farmacología humana de la mefedrona (4-MMC, 4-metilmecatinona)", ha estat realitzada sota la seva direcció. La memòria reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

I perquè consti als efectes oportuns signo el present certificat a Barcelona, a 22 d'Abril 2016.

Prof. Magí Farré Albaladejo

Prof. Óscar García Algar

RESUMEN

La mefedrona (4-MMC, 4-metilmecatinona) es un análogo sintético de la catinona, la sustancia psicoestimulante contenida en el khat. Químicamente es un derivado de la feniletilamina que comparte la misma estructura que la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) y otros derivados anfetamínicos. A partir de 2008, el desabastecimiento de 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) convirtió a la mefedrona en una de las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) más populares y la alternativa legal al éxtasis, por sus propiedades euforizantes y entactógenos. La aparición de efectos indeseables, intoxicaciones e incluso casos de muertes asociados a su consumo propició en algunos países su fiscalización en 2010. Hasta la fecha de redacción de esta memoria, no se han publicado resultados experimentales de sus efectos farmacológicos ni de su farmacocinética en humanos, solo se dispone de datos experimentales en modelos animales de experimentación.

Objetivos. El objetivo de esta Tesis doctoral fue evaluar los efectos farmacológicos agudos de la mefedrona en humanos y conocer su potencial de abuso relativo, determinar los parámetros farmacocinéticos básicos de la mefedrona en humanos así como comparar los efectos farmacológicos y la farmacocinética de la mefedrona con los de la MDMA.

Métodos. Se diseñó un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo (comparador neutro) y MDMA (comparador activo). Las tres condiciones de tratamiento consistieron en la administración oral de 200 mg de mefedrona, 100 mg de MDMA y placebo. Esta dosis de mefedrona se seleccionó a partir de los

resultados del estudio piloto en el que se evaluaron dosis de 50, 100, 150 y 200 mg de mefedrona. Se seleccionó la de 200 mg por su similitud a la dosis de 100 mg de MDMA.

Sujetos. Participaron un total de 25 voluntarios sanos consumidores recreativos de psicoestimulantes (12 de ellos participaron en el estudio definitivo).

Variabes. Se evaluaron parámetros farmacodinámicos mediante la medición de variables fisiológicas, subjetivas y emocionales y rendimiento psicomotor. Además se obtuvieron muestras de sangre para la determinación de concentraciones plasmáticas de mefedrona, MDMA y sus metabolitos. Se calcularon sus parámetros farmacocinéticos básicos.

Resultados. La administración de mefedrona provocó un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el diámetro pupilar además de inducir sensaciones de euforia, bienestar, placer, estimulación y cambios leves en las percepciones. Estos efectos se iniciaron a los 30-45 minutos y se prolongaron hasta 2-3 horas. La administración de mefedrona presentó una buena tolerabilidad y no se registraron efectos indeseables graves. Las concentraciones plasmáticas máximas de mefedrona fueron de 134,64 ng/ml (51,75-218,30) y se alcanzaron a las 1,25 horas post-administración. La semivida de eliminación de la mefedrona fue de 2,15 horas.

La administración de MDMA provocó los efectos psicoestimulantes prototípicos tanto a nivel fisiológico como de efectos subjetivos (inicio 0,45 minutos-1 hora y duración 4 horas) y las concentraciones plasmáticas máximas fueron consistentes con las determinadas en

estudios previos. La semivida de eliminación de la MDMA fue de 7,89 horas.

Los efectos farmacológicos de la mefedrona fueron similares a los producidos por la MDMA aunque con un inicio más rápido y una menor duración. La menor duración de acción podría explicarse por una eliminación más rápida. Estas diferencias podrían justificar, en condiciones reales, un patrón de consumo más compulsivo con el fin de prolongar la duración de los efectos deseados y en consecuencia un riesgo aumentado de toxicidad.

Conclusiones. Los resultados sugieren que la mefedrona podría tener un potencial de abuso elevado como el de otras anfetaminas y la MDMA, pero su corta duración de acción podría condicionar mayor compulsión de abuso.

ABSTRACT

Mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) is an analogue of cathinone the active natural psychostimulant present in khat leaves. Chemically it is a phenylethylamine similar to 3,4-metylenedioxyamphetamine (MDMA, ecstasy) and others amphetamine derivatives. From 2008, the shortage of MDMA became mephedrone in one of the most popular novel psychoactive substances (NPS), and the legal alternative to ecstasy because its pleasurable and entactogen effects. The notification of clinical adverse events, severe intoxications and unexplained deaths related to mephedrone consumption contribute to its ban in most countries in 2010. At present, there is no human research available on its pharmacological effects in humans under controlled and experimental administration.

Objectives. The objectives of this Thesis/Dissertation were to evaluate the clinical pharmacology of mephedrone and its relative abuse liability, determine basic pharmacokinetics of mephedrone and to compare the mephedrone pharmacological effects and pharmacokinetics to those of the MDMA.

Methods. Design was unicentric, randomized, double-blind, crossover, and placebo (neutral comparator) and MDMA (active comparator) controlled clinical trial. The three treatment conditions consisted in the oral administration of 200 mg of mephedrone, 100 mg of MDMA and placebo. This dose of mephedrone was selected based on the results from a pilot study which evaluated increasing doses of 50, 100, 150 and 200 mg of mephedrone. It was selected the dose of 200 mg for its similitude to the dose of 100 mg of MDMA.

Subjects. A total of 25 healthy male volunteers recreational users of psychostimulants participated (12 of them participated in the final study).

Variables. Pharmacodynamics parameters including the measurement of physiological, subjective and emotional effects and psychomotor performance were evaluated. Blood samples were obtained to determine for mephedrone, MDMA and its metabolites. Essential pharmacokinetics parameters were calculated for both mephedrone and MDMA.

Results. The administration of mephedrone produced an increase in arterial blood pressure, heart rate and pupil diameter. It induced subjective feelings of euphoria, wellbeing, pleasure, stimulant-like effects and mild change in perceptions. These effects started at 30-45 minutes and persisted during 2-3 hours. Mephedrone administration was well tolerated and no serious adverse events were presented. Maximal plasma concentrations values for mephedrone were 134.64 ng/ml (51.75-218.30) and peaked at 1.25 hours post-administration. The elimination half-life for mephedrone was 2.15 hours.

The administration of MDMA produced its prototypical psychostimulant effects, physiological and subjective (started 45 minutes-1 hour and total duration 4 hours) and maximal plasma concentration values were consisted with those determined in previous studies. The elimination half-life for MDMA was 7.89 hours.

Pharmacological effects of mephedrone were similar to those produced by MDMA although with a more rapid onset and a shorter duration of effects. The shorter action duration is probably related to its short elimination half-life. These differences could explain, in real live conditions, a more compulsive pattern of use in order to prolong the

duration of the desired effects and consequently an increased risk of toxicity.

Conclusions. The results suggest that mephedrone could exhibit a high abuse liability as other amphetamines and MDMA but its shorter duration could explain a more compulsive pattern of use.

RESUMEN	5
1 INTRODUCCIÓN	21
1.1 Nuevas sustancias psicoactivas	21
1.1.1 <i>Historia</i>	21
1.1.2 <i>Definición y clasificación</i>	22
1.1.3 <i>Producción y distribución de NSP</i>	28
1.1.4 <i>Epidemiología y patrones de consumo</i>	29
1.1.5 <i>Aspectos farmacológicos y clínicos</i>	35
1.1.6 <i>Catinonas sintéticas</i>	36
1.2 Mefedrona	42
1.2.1 <i>Historia</i>	42
1.2.2 <i>Epidemiología y patrones de consumo</i>	43
1.2.3 <i>Estructura química</i>	50
1.2.4 <i>Mecanismo de acción</i>	52
1.2.5 <i>Efectos farmacológicos</i>	59
1.2.6 <i>Farmacocinética y metabolismo</i>	63
1.2.7 <i>Efectos indeseables en humanos</i>	68
1.2.8 <i>Intoxicación aguda en humanos</i>	70
1.2.9 <i>Abstinencia</i>	72
1.2.10 <i>Potencial de abuso y adicción</i>	73
1.2.11 <i>Toxicidad a largo plazo</i>	77
1.2.12 <i>Posibles aplicaciones terapéuticas</i>	78
1.3 MDMA	79
1.3.1 <i>Historia</i>	79
1.3.2 <i>Epidemiología y patrones de consumo</i>	80
1.3.3 <i>Estructura química</i>	86
1.3.4 <i>Mecanismo de acción</i>	87
1.3.5 <i>Efectos farmacológicos</i>	90
1.3.6 <i>Farmacocinética y metabolismo</i>	92
1.3.7 <i>Efectos indeseables en humano</i>	96

1.3.8	<i>Intoxicación aguda en humanos</i>	99
1.3.9	<i>Posibles aplicaciones terapéuticas</i>	101
2	HIPÓTESIS	107
3	OBJETIVOS	111
4	MATERIAL Y MÉTODOS	115
4.1	Diseño del estudio	116
4.1.1	<i>Estudio piloto</i>	116
4.1.2	<i>Estudio definitivo</i>	118
4.2	Sujetos	118
4.3	Variables principales y secundarias	122
4.3.1	<i>Variables fisiológicas</i>	124
4.3.2	<i>Variables subjetivas y emocionales</i>	124
4.3.3	<i>Variables farmacocinéticas</i>	128
4.4	Desarrollo de las sesiones experimentales	129
4.5	Análisis estadístico	132
4.5.1	<i>Parametros farmacodinámicos</i>	132
4.5.2	<i>Parametros farmacocinéticos</i>	133
5	RESULTADOS	137
5.1	Características de los participantes y presentación de resultados	137
5.2	Variables fisiológicas	142
5.2.1	<i>Presión arterial</i>	142
5.2.2	<i>Frecuencia cardíaca</i>	146
5.2.3	<i>Temperatura</i>	148
5.2.4	<i>Diámetro pupilar</i>	150
5.2.5	<i>Diámetro pupilar máximo</i>	152

5.2.6	<i>Diámetro Pupilar mínimo</i>	154
5.3	Variables subjetivas y emocionales	156
5.3.1	<i>Escalas analógicas visuales (EAV)</i>	156
5.3.2	<i>Addiction Research Center Inventory (ARCI)</i>	192
5.3.3	<i>Cuestionario de valoración de efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso (VESSPA)</i>	202
5.4	Rendimiento psicomotor	214
5.4.1	<i>Test de Sustitución de Dígitos por Sustitución (DSST)</i>	214
5.4.2	<i>Ala de Maddox</i>	218
5.5	Variables farmacocinéticas	220
5.5.1	<i>Mefedrona</i>	220
5.5.2	<i>MDMA y metabolitos</i>	221
6	DISCUSIÓN	227
7	CONCLUSIONES	253
8	REFERENCIAS	257
9	MATERIAL SUPLEMENTARIO	309
9.1	Pupilometro computerizado	309
9.2	Modelo EAV	310
9.3	Modelo cuestionario ARCI	313
9.4	Modelo cuestionario VESSPA	315
9.5	Modelo cuestionario ICF	316
9.6	Ejemplo de DSST	317
9.7	Ala de Maddox	318

ANEXOS

1. Papaseit E, Farré M, Schifano F, Torrens M. Emerging drugs in Europe. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Jul;27(4):243-50. 321
2. Pozo ÓJ, Ibáñez M, Sancho JV, Lahoz-Beneytez J, Farré M, Papaseit E, de la Torre R, Hernández F. Mass spectrometric evaluation of mephedrone in vivo human metabolism: identification of phase I and phase II metabolites, including a novel succinyl conjugate. *Drug Metab Dispos*. 2015 Feb;43(2):248-57. 330

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Nuevas sustancias psicoactivas

1.1.1 Historia

A lo largo de la historia de la Humanidad el uso de sustancias psicoactivas ha estado presente. Desde tiempos inmemoriales, se ha buscado la intoxicación por múltiples motivos, desde el ritual religioso o social, pasando por la sanación, la búsqueda de trascendencia o introspección, hasta intención puramente lúdica.

La limitación en el uso de drogas se inicia en el siglo XX tras la Convención de Opio de Shanghai en 1909 y la Liga de Convención de las Naciones de 1925 y 1931, de donde surgió la ilegalización de productos provenientes de plantas como el opio, cannabis y cocaína y productos semisintéticos, como la heroína. Posteriormente, la legislación sobre drogas se ha basado en dos tratados emitidos por la Oficina para Drogas y Delitos de las Naciones Unidas (United Nations Office on Drugs and Crime o UNODC en siglas inglesas), la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, ambos emitidos (UNDOC, 1961; 1971) (Tabla 1.1.1, Tabla 1.1.2).

Lista I (especial control): cocaína y hoja de coca, opio, difenoxilato, metadona, morfina, petidina, sulfentanilo, tilidina (precisan receta estupefacientes).

Lista II (receta médica): acetildihidrocodeína, codeína, dextropropoxifeno, etilmorfina, folcodina. Propiramo.

Lista III (información): fármacos de las Listas I y II en circunstancias determinadas.

Lista IV (Prohibidos): acetil- α -metilfentanilo, acetorfina, α -metilfentamilo, cannabis y su resina, cetobemidona, cesomorfin, Etorfina, Heroína, MPPP, PEPEP.

Tabla 1.1.1. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes (resumida).

Anexo I

Lista I: no uso terapéutico. LSD, MDMA, mescalina, psilocina, psicocibina, STP-DOM, THC.

Lista II: anfetamina, dextroanfetamina, fenciclidina, metanfetamina, metilfenidato.

Lista III: amobarbital, glutetimida, pentobarbital, pentazocina.

Lista IV: benzodiacepinas, barbital, mazindol, meprobamato.

Anexo II

Incluye un numeroso grupo de fármacos de diferentes grupos farmacológicos, como hipnóticos (hidrato de cloral, hexobarbital) o estimulantes (clobenzorex, mefentermina) no incluidos en Anexo I.

Tabla 1.1.2. Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 (resumida).

1.1.2 Definición y clasificación

Estas sustancias conocidas popularmente con términos tan variados y cambiantes como “drogas de diseño o designer drugs”, “euforizantes legales o legal highs”, “hierbas euforizantes”, “sales de baño o bath salts”, “sustancias químicas de investigación o research chemicals”, y/o de forma más genérica como “drogas emergentes o emerging drugs” haciendo referencia al contexto de uso, formas de consumo y vías de distribución. La mayoría de ellas se incluyen como nuevas sustancias psicoactivas (NSP, ver más adelante) (EMCDDA; 2015). En la siguiente tabla se definen algunos de los términos (Tabla 1.1.3).

“Drogas emergentes”

Son sustancias que aparecieron en el mercado de las drogas en un momento determinado y como una novedad. Se trata de nuevas drogas o ya previamente conocidas, que no están incluidas en las listas de sustancias psicotropas o estupefacientes y, por tanto, no son ilegales.

Es un término amplio que engloba otras denominaciones de uso común y significado confuso y/o poco preciso tales como “drogas de síntesis”, “drogas de diseño” o “drogas recreativas”. Constituyen un conjunto de sustancias sintetizadas de forma clandestina, con el propósito de producir, mediante variaciones en la estructura química, efectos similares o más potentes que los de las drogas clásicas y eludir el control normativo al que estas últimas están sometidas. Estas drogas aparecen, reaparecen o emergen en el mercado y en los medios de comunicación social.

“Euforizantes legales” o “legal highs”

Son productos que incluyen una o varias sustancias, desde mezclas de hierbas a drogas preparadas en el laboratorio, que imitan los efectos de las drogas ilegales (marihuana, éxtasis, catinona, LSD, cocaína), pero que no utilizan ingredientes psicoactivos o sustancias prohibidas, hasta el momento, por la ley. Se venden legalmente en tiendas, festivales de música o a través de internet y se pueden comprar como ambientadores de hogar, variedades de incienso o sales de baño.

“Sustancias químicas de investigación” o “research chemicals”.

Son sustancias psicoactivas sintéticas, no fiscalizadas internacionalmente, que son vendidas por proveedores que operan, principalmente, a través de Internet. Ello no significa que sean sustancias nuevas. En muchas ocasiones, se presentan en bolsas de plástico con una etiqueta en la que se muestra su denominación y peso, y que incluye frases como “No para uso humano” y “Sólo para uso de laboratorio o técnico” (“Not for human consumption”, “For technical use only/For laboratory use only”). Se caracterizan por ser productos de los que se dispone escaso conocimiento científico, escasos estudios farmacológicos y toxicológicos por lo que se desconocen las consecuencias de su consumo en el ámbito social.

Tabla 1.1.3. Definiciones de términos referidos a NSP.

Se pueden comprar como incienso, especias (“spice”), fertilizantes o abonos para plantas, sales de baño (“bath salts”), suplementos alimentarios, limpiadores o mezclas de plantas (Figura 1.1.1).

Figura 1.1.1. Diferentes formas de presentación y venta de NSP.



Bajo estas denominaciones tan generales se incluyen una gran variedad de sustancias que van desde productos ya estudiados en la industria farmacéutica pero que fueron desechados por sus efectos indeseables y/o toxicidad, por su falta de eficacia (piperazinas y algunos cannabinoides sintéticos) o por otros motivos, a moléculas nuevas derivadas o no de productos naturales con actividad sobre el sistema nervioso central (SNC) (metoxetamina o catinonas), productos farmacéuticos ya comercializados con otras indicaciones/ usos (ketamina) y hasta mezclas de productos naturales y sintéticos (“spice drugs”) (Sedefov, 2013).

En 2005, la relevancia de estas nuevas sustancias propició el establecimiento de un mecanismo de intercambio rápido de información así como un procedimiento europeo de control de las sustancias

notificadas (Consejo de la Unión Europea, Diario Oficial de la Unión Europea, 2005). Esta convención definió los siguientes términos:

- "Nueva sustancia psicotrópica": un nuevo estupefaciente o nueva droga sintética en forma pura o de preparado.
- "Nuevo estupefaciente", una sustancia, en forma pura o de preparado, que no se enumere en la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1961, y pueda suponer una amenaza para la salud pública de gravedad similar a la de las sustancias enumeradas en las listas I, II o IV de dicha Convención.
- "Nueva droga psicotrópica", una sustancia, en forma pura o de preparado, que no se enumere en el Convenio de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, y pueda suponer una amenaza para la salud pública de gravedad similar a la de las sustancias enumeradas en los anexos I, II, III o IV de dicho Convenio.

Posteriormente, en 2011, el informe del Consejo Asesor sobre el Abuso de Drogas del Reino Unido (ACMD en siglas inglesas) definió las NSP como: "Drogas psicoactivas no prohibidas por la Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes, o por el uso indebido de drogas Ley de 1971 y que la gente en el Reino Unido están buscando para su uso intoxicante". Este término incluyó la principal categoría de sustancias destinadas a ser similar químicamente y/o farmacológicamente a las drogas específicas controladas conocidas. La definición incluía sustancias que no eran nuevas, pero para las que se había desarrollado una nueva forma de uso indebido y también extractos a base de plantas o hongos (ACMD, 2011).

Ya en 2013 la UNDOC publicó el informe titulado “The Challenge of New Psychoactive Substances”. En él se definieron y describieron las NSP que eran objeto de consumo en todo el mundo y los esfuerzos que los estados miembros de Naciones Unidas realizan para intentar controlar (fabricación y tráfico) y restringir su consumo (UNODC, 2013) (Tabla 1.1.4).

Nuevas sustancia psicoactiva (NSP)

Sustancias de abuso, ya sea en forma pura o en preparado, que no son controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública". El término nuevas no se refiere necesariamente a nuevas invenciones, varias NSP fueron sintetizadas por primera vez hace más de 40 años, sino que son sustancias que han aparecido recientemente en el mercado y que no han sido incorporadas en las Convenciones antes mencionadas.

Tabla 1.1.4. Definición de NSP según la UNDOC.

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction o EMCDDA en siglas inglesas) utiliza el término NSP para definir un nuevo estupefaciente o sustancia psicotrópica, en forma pura o en preparación, que no está controlado por las convenciones de drogas de las Naciones Unidas, pero que puede representar una amenaza para la salud pública comparable a la planteada por las sustancias incluidas en éstas convenciones. Esta definición incluye el concepto de peligrosidad, que también es clave para la definición recomendada por el ACMD (EMCDDA, 2015).

Aunque se han propuesto clasificaciones muy detalladas para las NSP, la EMCDDA y la UNDOC las clasificaron en 6 grupos principales

y un último de otras sustancias, que incluían una gran variedad de las mismas (EMCDDA, 2011 a; 2013; UNODC, 2013) (Tabla 1.1.5).

Grupo	Sustancias
Cannabinoides sintéticos	JWH-015, JWH-018, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-210, JWH-250, MAM-2201, AM-2201, UR-144, RCS-4, AKB48 (APINACA).
Catinonas sintéticas	Catinona, metcatinona (efedrona), fiefedrona, metilmetcatinona (mefedrona), 4-metilecatinona (4-MEC), metilenedioxipirovalerona (MDPV), naftilpirovalerona (NRG-1) (2a, 5a)-epitio-11a-benzyl-12b-one) NRG-2, metilona.
Fenetilaminas	Methylhexanamine (DMAA), methiopropamine (MPA), paramethoxyamphetamine (PMA), paramethoxymethamphetamine (PMMA), 2,5-dimethoxy-4-bromo-phenethylamine (2-CB), 2,5-dimethoxy-4-iodophenethylamine (2C-I), 2-(4-iodo-2,5-dimethoxyphenyl)-N[(2methoxyphenyl)methyl]ethanamine (25I-NBOMe), 6-(2-aminopropyl)benzofuran (6-APB).
Piperazinas	1-benzilpiperazina (BZP), 1-(3-clorofenil)piperazina (mCPP), 1-(4-metoxifenil)piperazina (MeOPP).
Ketamina y sustancias tipo fenciclidina	Ketamina, metoxetamina (MXE), N-etilnorketamina 3-metoxi-fenciclidina (3-MeO-PCP)
Triptaminas	Dimetiltriptamina (DMT), Ayahuasca (contiene DMT).
Otras sustancias	Salvia divinorum, khat (Catha edulis), aminoindanes, benzofuranes, piperidines, cocaína sintética medicamentos

Tabla 1.1.5. Clasificación de las NSP según EMCDDA y UNODC.

Posteriormente en 2014 la EMCDDA amplió esta clasificación a trece categorías que incluía además de las seis anteriores los siguientes grupos adicionales (EMCDDA, 2014) (Tabla 1.1.6).

Grupo	Sustancias
Opioides	Desomorfina (kokodrile).
Benzodiazepinas	Fenazepam.
Arilcicloexilaminas	Metoxetamina (ketamina).
Aminoindanos	MDMAI.
Arilalquilaminas	Bromodragon-fly
Piperidinas y pirrolidinas	Pipradol, desoxipipradrol.
Plantas y extractos	

Tabla 1.1.6. Clasificación de las NSP según EMCDDA, 2014.

1.1.3 Producción y distribución de NSP

Los principales países productores y proveedores de NSP a Europa son China y, en menor medida, India. En estos países, las NSP se fabrican como productos químicos legales de elevada pureza que se anuncian a través de sitios web donde se pueden comprar en cantidades que oscilan desde miligramos hasta kilogramos.

Las NSP se envían a Europa por correo urgente a domicilio en pocos días (el precio aproximadamente de envío de 1 kg son 100 euros). Los paquetes pequeños se mezclan con los miles de pequeños paquetes enviados de China a Europa cada día, mientras que las cantidades más grandes se envían en forma de carga aérea o marítima. Una vez en Europa, las NSP se pueden empaquetar en diversos productos para el consumo propio, distribución o venta. A su vez, estos mismos laboratorios químicos también pueden vender los productos químicos precursores necesarios para la producción de NSP. Se sospecha que este fenómeno estaría sucediendo en Europa con el fin de abastecer el mercado (EMCDDA, 2016 a) (Figura 1.1.2).

Esta rapidez en el envío es un reclamo muy atractivo para distribuidores, minoristas y los propios consumidores de NSP.

Figura 1.1.2. Esquema de la producción y distribución de NSP (tomada de EMCDDA, 2016 a).

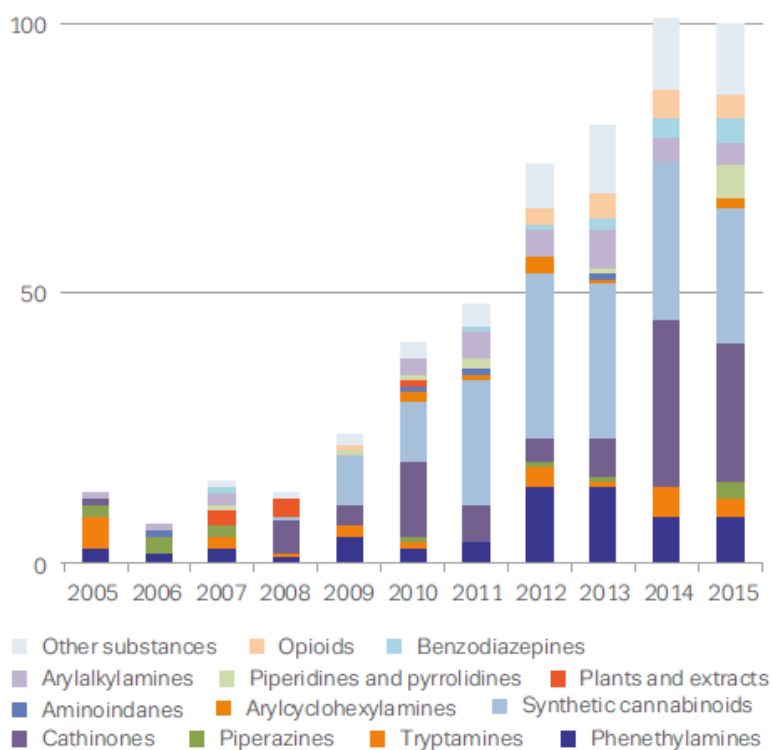


1.1.4 Epidemiología y patrones de consumo

Epidemiología

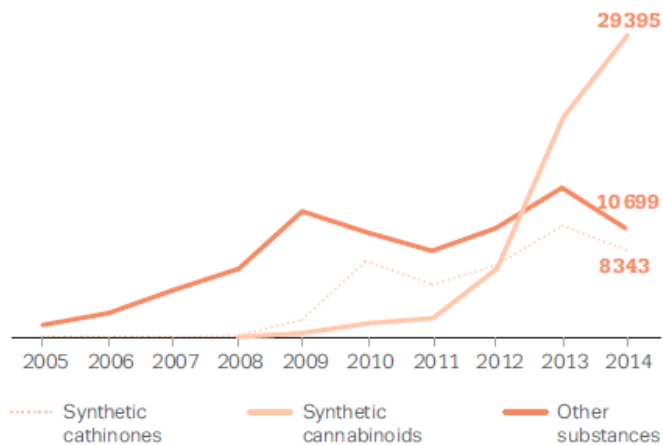
El mercado de NSP es muy dinámico, con diferentes sustancias emergiendo en distintos periodos de tiempo. En los últimos cinco años se ha producido un aumento no solo en el número sino también en el tipo de NSP (Zawilska, 2015). Según los datos más recientes publicados por la EMCDDA, durante 2015 se ha notificado la aparición de más de 100 nuevas NSP, siendo ya más de 560 las registradas en Europa (EMCDDA, 2016 b). El incremento global de NSP en los cinco últimos años, con más de 380 sustancias, se ha debido principalmente a la aparición de nuevos cannabinoides sintéticos, que se venden como sucedáneos legales del cannabis, y nuevas catinonas sintéticas, como sustitutos de la MDMA, la anfetamina y la cocaína (Moore, 2013) (Figura 1.1.3).

Figura 1.1.3. NSP notificadas al sistema de alerta temprana de la UE (2005-2016) (tomada de EMCDDA, 2016 b).



Los datos de incautaciones confirman el crecimiento y la importancia de este mercado. Así, en 2014 se llevaron a cabo aproximadamente 50.000 incautaciones de NSP (4 toneladas) que en la mayoría de casos eran sustancias más potentes que sus homólogos controlados. Estas incautaciones han aumentado a expensas del incremento en cannabinoides sintéticos y de las catinonas sintéticas que se han mantenido estables desde 2008 (EMCDDA, 2016 a; 2016 b). (Figura 1.1.4).

Figura 1.1.4. Incautaciones de NSP en Europa (2005-2014) (tomada de EMCDDA, 2016 a).



El elevado número y diversidad, así como el carácter transitorio y cambiante de las NSP explican, en parte, los escasos datos disponibles sobre la prevalencia del consumo (Wood, 2012 a; 2012 b).

La encuesta Flash Eurobarómetro 2014, realizada a adultos jóvenes (n=13.000, 15-24 años) que preguntaba específicamente por euforizantes legales y productos químicos de investigación describió que el 8% de los encuestados había consumido alguna vez en la vida estas sustancias, y el 3% en el último año. Los consumos más elevados se declararon en Irlanda (9%), España y Francia (8%) y Eslovenia (7%). La mayoría había obtenido la sustancias a través de un amigo (68%) o un distribuidor (27%) mientras que a través de “smart shops” e internet solo lo hicieron un 10% y un 3%, respectivamente. (Flash Eurobarometer 401, 2014).

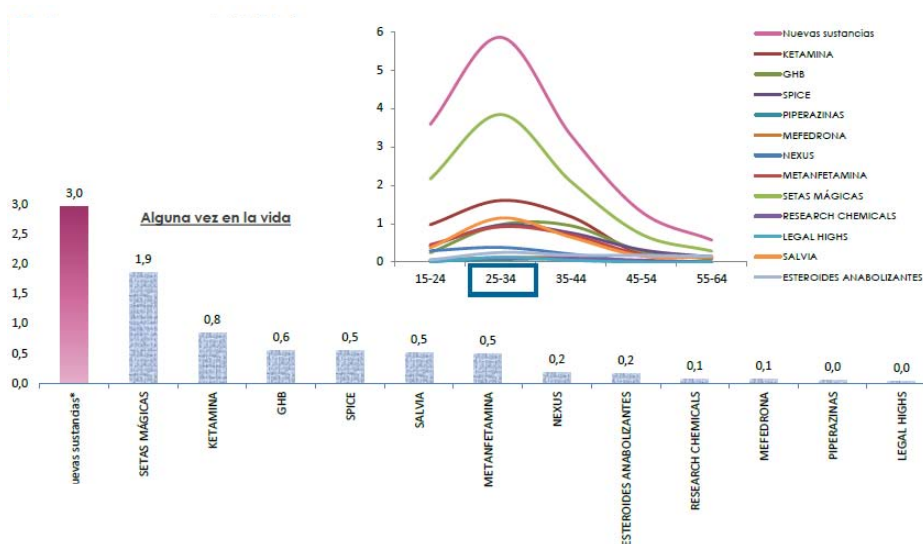
La mayor encuesta a través de internet sobre el uso de drogas realizada por la revista MixMag (n=80.000) destacaba en su informe

de 2014 que el consumo de euforizantes legales y productos químicos de investigación es variable según los países. Así, Estados Unidos, Nueva Zelanda y Australia encabezaban la lista seguido por Reino Unido, siendo la sustancia más consumida los cannabinoides sintéticos. Reino Unido, Dinamarca y Francia fueron los países donde más se habían comprado estas sustancias a través de internet (22,1-14,7%) (Mixmag's Global Drug Survey, 2014).

Concretamente en España y desde 2010 las encuestas oficiales sobre uso de drogas han incorporado módulos específicos sobre el consumo de "Drogas Emergentes"/"Nuevas sustancias" que incorporan preguntas específicas sobre el consumo de estas sustancias.

En la Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España en población adulta (EDADES) (15-64 años, n≈20.000 personas), según los informes de 2011 y 2013, el 3,6% y el 3% de los encuestados referían haber probado alguna NSP con prevalencias del 0,9% y 0,7% en el último año y del 0,4 y 0,3% en el último mes, respectivamente. Para la población de edad más joven (15-34 años), como se esperaría encontrar, la prevalencia de consumo alguna vez en la vida aumenta hasta el 6,6%. Destaca el consumo de setas mágicas, ketamina, spice, salvia y mefedrona (Plan Nacional sobre Drogas, 2016) (Figura 1.1.5).

Figura 1.1.5. Prevalencia de consumo de drogas emergentes (tomada de Plan Nacional sobre Drogas, 2016)



En población de 14 a 18 años ($n \approx 20.000$ escolares), la Encuesta sobre el Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) en los 3 últimos informes reporta prevalencias de consumo alguna vez en la vida estables alrededor del 4%. En términos generales las NSP más consumida fueron setas mágicas (1,4-3%), spice (1-1,9%), ketamina (0,7-1,5%), salvia (0,7%) y mefedrona (0,5%) (Plan Nacional sobre Drogas, 2013; ESTUDES, 2014).

En una encuesta a consumidores de productos químicos de investigación ($n=230$) realizada por el grupo del IMIM (Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas), las NSP más consumidas fueron fenetilaminas alucinógenas (2C-B 80.0%, 2C-I 39.6%) y catinonas sintéticas (metilona 40.1%, mefedrona 35.2%), siendo frecuentes combinaciones como MDMA con 2-CB, 2-CB con LSD, 2-CI con MDMA, o 2-CB con ketamina (González, 2013).

Patrones de consumo

Las NSP son consumidas mayoritariamente por personas consumidoras de otras drogas ilegales. Se pueden diferenciar como tres patrones de consumo.

El uso recreativo de “euforizantes legales” por jóvenes que comprarían las NSP online o en tiendas físicas como sustancias legales y seguras, y las consumirían en situaciones determinadas (conciertos de música, botellón, discotecas...), con una baja percepción del riesgo y muchas veces asociadas al consumo de otras drogas (policonsumo), principalmente con alcohol. En la mayoría de los casos, desconocen los efectos de las NSP y las posibles interacciones (Plan Nacional sobre Drogas, 2013; ESTUDES, 2014).

El consumo experimental de “sustancias químicas de investigación” también está descrito en los llamados “psiconautas”, personas que tienen una amplia experiencia y conocimiento sobre los efectos de las NSP/otras drogas y que las consumen con fines de autoconocimiento o experimentación. Utilizan foros de discusión por internet para aprender y contrastar información, e incluso aconsejar a otros sobre su uso. Mayoritariamente serían hombres, adultos jóvenes (25-35 años) con estudios universitarios (Davey, 2012; González, 2013; Van Hout, 2013; 2014; Orsolini, 2015).

El consumo de sustitución en usuarios habituales de drogas por vía intravenosa que por disminución o carencia en el mercado de éstas, consumen NSP para obtener efectos similares. El consumo suele realizarse en solitario y sin conocer si la dosis, vía de administración y pureza son adecuadas. Se pueden presentar cuadros de intoxicación graves y complicaciones asociadas a la vía de administración (Van Hout, 2012; Belton, 2013; Wagner, 2014).

1.1.5 Aspectos farmacológicos y clínicos

Dada la diversidad y la temporalidad de las NSP no existe evidencia en la literatura científica sobre los efectos farmacológicos o es muy limitada (Davey, 2010; Winstock, 2010; Wood, 2012 a; 2012 b).

Las características de estas sustancias han sido únicamente estudiadas a través de las experiencias descritas por consumidores en foros de internet; encuestas a consumidores sobre los efectos asociados al consumo; análisis toxicológicos de muestras, publicaciones de casos de pacientes intoxicados o estudios con personas voluntarias en los que se evalúan los efectos tras el consumo (Mounteney, 2016; Brunt, 2016).

Además, la frecuente asociación de su consumo con otras sustancias legales e ilegales pueden aumentar el riesgo de efectos no deseados y poco previsibles (Plan Nacional sobre Drogas, 2015). Algunas NSP principalmente cannabinoides sintéticos y catinonas sintéticas se han relacionado con casos de intoxicación aguda e incluso de muertes.

El mecanismo de acción y los efectos dependen de la estructura química de cada una de ellas y su acción en el SNC. De forma general, las feniletilaminas, piperazinas y catinonas, liberan catecolaminas e inhiben su receptación, los cannabinoides sintéticos son agonistas de los receptores cannabinoides (CB₁), las triptaminas son agonistas o agonistas parciales de los receptores de serotonina (5HT₂) y algunos derivados de la fenciclidina y ketamina son antagonistas del receptor NMDA del glutamato (Farré, 2015 a; Baumeister, 2014).

Los efectos varían según las sustancias aunque la mayoría son fundamentalmente psicoestimulantes de tipo anfetamínico,

empatógenos tipo MDMA, alucinógenos y sedantes (Gibbons, 2012; Farré, 2015 a; Plan Nacional sobre Drogas, 2015).

Cabe destacar que el principal riesgo asociado al consumo de NSP es el desconocimiento de los consumidores en lo relativo a la composición exacta y a sus efectos. A este respecto, proyectos de reducción de riesgos asociados al consumo de drogas como Energy Control atienden las demandas de información sobre NSP de los consumidores y alertan de forma temprana a los consumidores sobre la presencia de productos adulterados que supongan un riesgo para la salud.

1.1.6 Catinonas sintéticas

Las catinonas sintéticas son, junto a los cannabinoides sintéticos, uno de los grupos más importantes de NSP (Zawilska, 2015; Karila 2015). En el año 2000 aparecieron en el mercado en forma de “sales de baño”, “abono para plantas” y “ambientadores” (Figura 1.1.6).

Figura 1.1.6. Formas de presentación más frecuentes para las catinonas sintéticas.



En los siguientes años y como consecuencia de la disminución de la pureza de la MDMA, el bajo precio, el fácil acceso y sus efectos psicoestimulante similares a la MDMA y la cocaína se convirtieron en los “euforizantes legales o colocones legales” por excelencia (Karila, 2015; Baumeister, 2015; Banks, 2014). En Europa el consumo de catinonas sintéticas se incrementó exponencialmente principalmente a expensas de la mefedrona hasta 2011 (Zawilska, 2014) Tras su prohibición, descendió el consumo pero posteriormente se ha observado una tendencia al aumento hasta la estabilización (ver apartado 1.2).

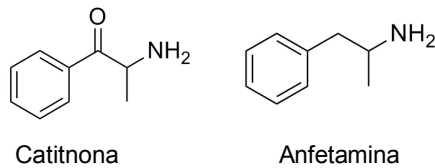
En 2005 las catinonas sintéticas fueron por primera vez notificadas al sistema de alerta temprana de la Unión Europea (ver Figura 1.1.3). Actualmente la EMCCDA tiene bajo vigilancia 103 catinonas sintéticas entre las cuales se encuentran mefedrona y metilona, ambas fiscalizadas, y alfa-PVP, pentedrona y 3-MMC. En 2104, de las 104 NSP identificadas, 31 eran catinonas sintéticas (EMCDDA, 2016 a) y los decomisos han aumentado levemente desde 2011 (EMCDDA, 2016 a).

Como ya se ha comentado anteriormente estimar la prevalencia de consumo de cualquier NSP así como sus efectos es complicado debido a la variedad de presentaciones, etiquetados, a la aparición constante de NSP y al policonsumo (Gibbons, 2012).

En el caso particular de las catinonas sintéticas, los mayores consumos se han registrado en Reino Unido y Escandinavia mientras que en España la prevalencia de consumo alguna vez en la vida está alrededor del 0,1% (Plan Nacional sobre Drogas, 2013; 2016; ESTUDES, 2014)

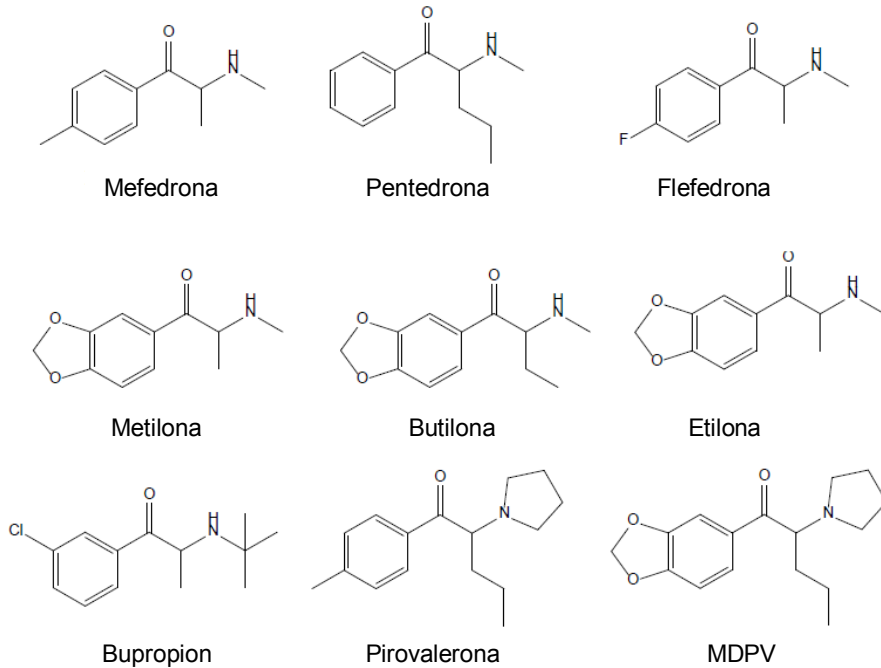
Las catinonas sintéticas son derivados sintéticos de la catinona que poseen la misma estructura feniletilamina que la anfetamina con la particularidad de poseer un grupo cetónico (De Felice, 2014; Steele, 1994) (Figura 1.1.7).

Figura 1.1.7. Estructura química de la catinona y la anfetamina.



Las diferentes catinonas sintéticas se pueden diferenciar en función de las sustituciones de radicales, difiriendo en la longitud de las sustituciones del terminal nitrogeno y del carbono alfa (Figura 1.1.7). La mayor parte son sustancias recreativas aunque hay algunos fármacos como el bupropion, la pirovalerona o la anfepramona que comparten esta misma estructura química.

Figura 1.1.8. Estructura química de algunas de las cantinonas sintéticas más relevantes.



La catinona, responsable de los efectos psicoestimulante atribuidos a estas sustancias, se obtiene del khat (*Catha Edulis*) un arbusto/árbol pequeño originario de zonas tropicales del África oriental y la Península Arábiga. En estos países mascar khat, también conocido popularmente como “qat”, “jad”, “cat” o “chad”, “miraa” o “marungi”, es una tradición social que está vinculado a los acontecimientos sociales por sus efectos psicoestimulantes. Se consume típicamente en reuniones para aumentar la socialización, durante el rezo para incrementar la concentración e incluso durante el trabajo o celebraciones. El consumo de khat no es un fenómeno aislado sino que la globalización ha propiciado la extensión a países europeos, principalmente Reino Unido. Según los últimos datos, se estima un

consumo de entre el 1 y el 79% que difiere según los países y patrones de consumo (EMCDDA, 2011 b; Njuguna, 2013; Bongard, 2015).

La catinona presente en las hojas frescas del khat varía entre 78 y 343 mg de catinona/100 g de hoja. La catinona se degrada rápidamente a catina cuya potencia es entre 7 y 10 veces menor que la catinona. (Khatz, 2014; El-Menyar, 2015). Esta rápida conversión justificaría la necesidad de masticar las hojas frescas o, en su defecto, envolverlas con hojas de plátanos para conservar sus propiedades estimulantes (presentación típica en Europa) (Valente, 2014). (Figura 1.1.9)

Figura 1.1.9. Hojas frescas de khat (*Catha Edulis*) y envueltas en hojas de platano.



Las catinonas sintéticas se encuentran comúnmente en forma de polvo blanco y/o amarillento, como comprimidos o cápsulas. Aunque también se venden como éxtasis o sirven como adulterante de drogas clásicas. Las vías de administración más frecuentes son intranasal, oral y menos la intravenosa. En algunos países, la escasez de heroína y el incremento de la disponibilidad de catinonas sintéticas ha dado lugar a una sustitución hacia estas sustancias (Péterfi, 2014). También se ha reportado la administración rectal, intramuscular, inhalada y

fumada. Las dosis varían según la catinona sintética y la vía de administración.

Se ha descrito que las catinonas sintéticas tienen propiedades picoestimulantes y entactógenas o empatógenas similares a las de la MDMA y la cocaína, aunque pueden existir ciertas diferencias en función de la catinona, tanto respecto a dosis, tiempo de inicio y duración de la acción como a los efectos (Moore, 2013; EMCDDA, 2012; Winstock, 2010 b; Measham, 2010).

1.2 Mefedrona

1.2.1 Historia

La mefedrona (4-metilmecatino, 4-MMC) es un derivado de la feniletilamina que fue sintetizada por primera vez en 1929 por Saem de Burnaga Sánchez, catedrático de química en la Universidad de Santiago y divulgada con el nombre de "toluilo-alfamonométylaminoétylcetone" (Figura 1.2.1)

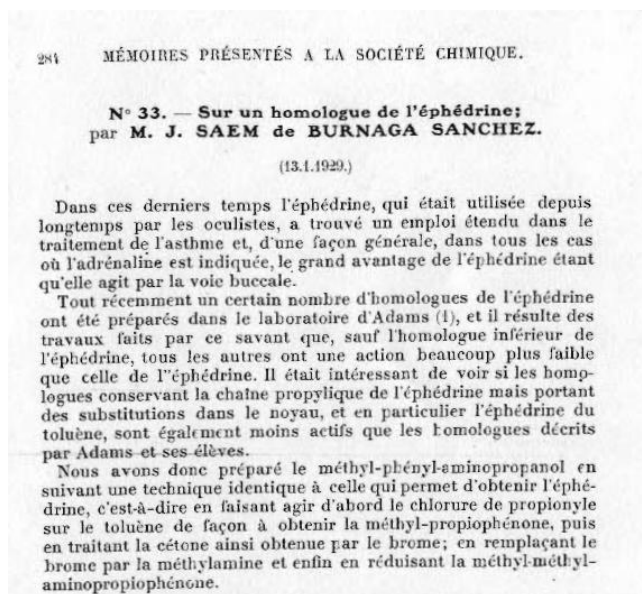


Figura 1.2.1. Primera publicación que documenta la síntesis de mefedrona. Sur un homologue de l'éphédrine, Boletín de la Sociedad Química de Francia (1929).

En 2003 fue redescubierta por un químico "underground" conocido como Kinetic que publicó su forma de síntesis en el foro web "The Hive". Durante los siguientes años fue comercializada online como producto químico para investigación, fertilizante para plantas o sales de baño (Prosser, 2012) como sea comentado en el capítulo anterior. A partir de 2007 y coincidiendo con el desabastecimiento de éxtasis, la

mefedrona ya conocida popularmente conocida como “MEFE”, “MET”, “MIAU”, “Cat”, “MIEW MIEW”, “MEOW MEOW” se convirtió por sus propiedades euforizantes y entactógenas en la alternativa al éxtasis (Measham, 2010; Winstock, 2010; Brunt, 2011). El bajo precio y el vacío legal que acompaña a las NSP, favoreció la proliferación del consumo y en consecuencia la aparición de efectos indeseables/intoxicaciones (Van Hout, 2011). La publicación en los medios de comunicación de la muerte de varios jóvenes y las urgencias relacionadas con el consumo de mefedrona propicio su regularización el 16 de Abril del 2010, clasificándola dentro de la lista II de sustancias prohibidas en Reino Unido. Posteriormente se fiscalizó en otros países de la Unión Europea y concretamente en España su prohibición entró en vigor el 10 de Febrero de 2011 (BOE, 2011). En 2011, la Administración para el Control de Droga (Drug Enforcement Agency o DEA en siglas inglesas) clasificó la mefedrona en la lista I de sustancias prohibidas. Es importante enfatizar que el número de muertes que se han podido atribuir directamente al consumo de mefedrona ha sido significativamente menor de las que en un primer momento se especuló, ya que muchos de los fallecidos presentaban otras sustancias en los análisis toxicológicos (Brunt, 2010; Schifano, 2012).

1.2.2 Epidemiología y patrones de consumo

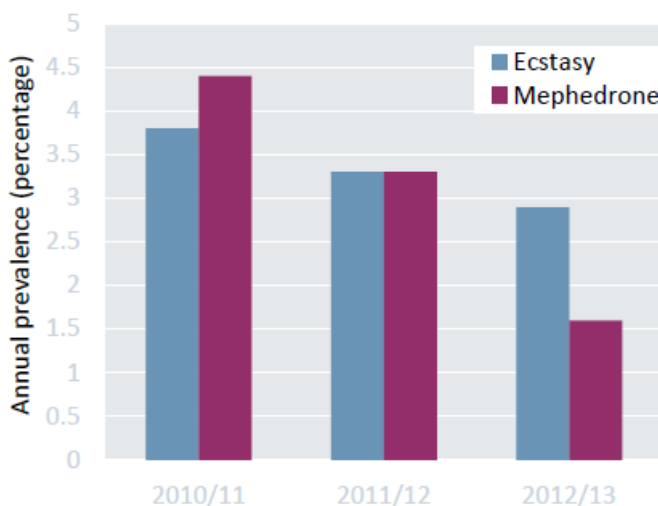
Epidemiología

Los primeros datos epidemiológicos oficiales sobre el consumo de mefedrona aparecen en 2010. La EMCCDA, en su informe anual sobre el Problema de la Droga en Europa informaba en el capítulo de

nuevas drogas y tendencias que el sistema de alerta temprana había detectado un aumento de la popularidad de las catinonas sintéticas, siendo la mefedrona una de las más ampliamente consumidas situándose entre las tres primeras drogas de abuso más usadas en países como el Reino Unido (EMCDDA, 2010 a; The NHS Information Center, 2011). Ese mismo año, fuentes oficiales de información de consumo de drogas de diferentes países europeos registraron por primera vez el consumo de mefedrona. Se estimó un prevalencia de consumo alguna vez en la vida de 0,1% hasta 6% en jóvenes y de 0,1% a 1,4% en población general en función del país (Tabla 1.2.1). En cuanto a la prevalencia anual de consumo de mefedrona, en el Reino Unido se registró en población adulta joven (16-24 años) un porcentaje del 4,4% de usuarios y del 2% en adultos (16-59 años). Durante ese mismo periodo, otros países como Malta e Irlanda detectaron también en adultos jóvenes prevalencias de consumo anuales del 5% y 2,2%, respectivamente, y alrededor de 1,1-1,5% en Croacia e Irlanda y prevalencias anuales inferiores al 0,5% en Eslovaquia y España. En todos ellos la proporción de hombres consumidores fue mayor que de mujeres (Tabla 1.2.1).

En el caso de Reino Unido, informes posteriores tras la regularización de la sustancia (2011-2013) objetivaron una tendencia decreciente en el consumo anual de mefedrona con cifras que descendieron progresivamente del 4,4% al 3,3% y al 1.6% en población adulta joven y del 2% al 1.5% y al 0.5% en población general, en los tres años (Wood, 2013). Los datos más recientes sugieren que el consumo de mefedrona entre los jóvenes permanece estable con una prevalencia anual alrededor del 1.5% (Figura 1.2.2). Esta misma tendencia en el consumo de mefedrona se ha podido apreciar a nivel global con cierta tendencia a la estabilización en los últimos años (Word Drug Report, 2015) (Tabla 1.2.1).

Figura 1.2.2: Prevalencia anual de extasis y mefedrona en Reino Unido (16-24 años) (World Drug Report 2015).



Concretamente en España y desde 2010 las encuestas oficiales sobre uso de drogas han incorporado módulos específicos sobre el consumo de “Drogas Emergentes”/“Nuevas sustancias” que incorporan preguntas específicas sobre el consumo de mefedrona (Tabla 1.2.1).

La Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Estudiantes de Enseñanzas Secundarias (ESTUDES) en población de 14 a 18 años ha estimado en los últimos 3 informes (Plan Nacional sobre Drogas, 2013; ESTUDES, 2014) una prevalencia de consumo de NSP alguna vez en la vida del 4%. Para mefedrona la prevalencia de consumo de alguna vez en la vida, en el último del año y en el último mes fue del 0,4-0,5%, 0,3% y 0,2%, respectivamente. Según los datos más recientes, mefedrona se sitúa entre la tercera NSP más consumida tras spice, ketamina y salvia (ESTUDES, 2014).

La Encuesta Domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES, 2013; Plan Nacional sobre Drogas, 2016) en población general de 15 a 64 años describe en los informes de 2011 y 2013 una prevalencia en el consumo de mefedrona del 0,3% alguna vez en la

vida en población de 15-24 años y de 0,1% entre 15-64 años, situándose entre la séptima NSP más consumida con prevalencia global de consumo NSP del 3%.

País	Año	Edad	Prevalencia								
			Alguna vez en la vida			Ultimo año			Ultimo mes		
			Total	H	M	Total	H	M	Total	H	M
Eslovaquia ¹	2010	15-64	0,0			0,10			0,0		
Eslovaquia ²	2010	15-19	1,7								
España ³	2010	14-18	0,4	0,6	0,2	0,3	0,5	0,2	0,2	0,3	0,1
Croacia ⁴	2010/11		0,3			1,5					
Irlanda ⁵	2010/11	15-64	2	3,1	0,9	1,1	1,9	0,3	0,1	0,1	0
Irlanda ⁶	2010/11	15-34	4,3			2,2			0,1		
Reino Unido ⁷	2010/11	16-59	1,4			2,0			0,8		
Reino Unido ⁷	2010/11	16-24				4,4					
Malta ⁸	2011	15- 16	3,5			5,0			2,0		
España ⁹	2011	15-64	0,1	0,2	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
		15-24	0,3	0,4	0,2	0,2	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0
Hungría ¹⁰	2011	16	6	5,8	6,3						
Reino Unido ¹¹	2011/12	16-24				3,3					
Reino Unido ¹³	2012/13	16-59				0,5					
		16-24				1,6					
Reino Unido ¹⁴	2013/14	16-24				1,9					
España ¹⁵	2013	15-64	0,1			0			0		
		15-24	0,1	0,1	0	0			0		
España ¹⁶	2014	14-18	0,5								

H: hombres, M: mujeres. Referencias de las citas de esta tabla: ¹Annual report questionnaire, ²2011 National Report to EMCDDA, ³ESTUDES 2010, ⁴2012 National Report to EMCDDA, ⁵Drug Prevalence Survey 2010/11: Regional Drug Task Force (Ireland) and Health & Social Care Trust (Northern Ireland) Results (June 2012), ⁶Drug Prevalence Survey 2010/11: Regional Drug Task Force (Ireland) and Health & Social Care Trust (Northern Ireland) Results, ⁷2010/11 British Crime Survey, ⁸Annual report questionnaire, ⁹EDADES 2011, ¹⁰Annual report questionnaire, ¹¹2011/12 British Crime Survey, ¹²ESTUDES 2012, ¹³2012/13 British Crime Survey, ¹⁴2013/14 British Crime Survey, ¹⁵EDADES 2013, ¹⁶ESTUDES 2014.

Tabla 1.2.1. Resumen de los datos de consumo de mefedrona en diferentes países (2010-2014).

Además de las encuestas citadas, también se disponen de datos sobre el consumo de mefedrona en subpoblaciones seleccionadas, principalmente personas jóvenes que frecuentan locales nocturnos.

En una encuesta realizada en internet en 2009 en colaboración con la revista británica de música disco Mixmag (n=2.295), en la que se preguntaba sobre el consumo de sustancias psicoactivas legales, mefedrona fue la cuarta droga consumida con más frecuencia y la principal sustancia psicoactiva. Un 41,7% declaró consumo de mefedrona alguna vez en la vida, un 37,3% durante el último año y un 33,6% durante el último mes (Global Drug Survey, 2010). En los años posteriores el consumo durante el último mes descendió hasta el 19,5%, (Global Drug Survey, 2012). En 2014 la misma encuesta (n=80000) registraba una prevalencia de consumo de mefedrona en el último año muy por debajo en comparación con 2010, con un 7,8% en Reino Unido y un 1,2% en Hungría (Global Drug Survey, 2014). Estas cifras estarían en el rango de prevalencia estimada del 3% del Informe Europeo sobre Drogas para el consumo de mefedrona durante el año 2013 entre adultos jóvenes (15-34 años) que frecuentan clubs nocturnos (European Drug Report, 2015).

En 2010 una encuesta realizada en escuelas y universidades escocesas (n=1.006, sujetos con edad menor de 21 años) reportó que el 20,3% de los encuestados habían consumido mefedrona alguna vez en la vida y que el 4,4% la consumían diariamente (Dargan, 2010). En 2011 una encuesta online (n=2.700) realizada en Reino Unido describió que el 41,3% había consumido mefedrona alguna vez en su vida, el 38,7% durante el último año y el 33,7% en el último mes. La mayoría eran hombres y el 15% declaraba un consumo como mínimo semanal (Winstock, 2011). Tras su prohibición, una encuesta a 150 consumidores de mefedrona constató que el 93% seguía

consumiéndola tras el cambio de legislación, el 55% continuaba consumiendo la misma cantidad y el 40% había consumido menos (Winstock, 2010 a).

En 2012, en España una encuesta realizada a consumidores de “Research Chemicals” (sustancias químicas de investigación) (n=127), el 48,8% declaraba haber consumido mefedrona alguna vez en la vida, el 41,7% por vía oral (32% dosis 175-250 mg, 34% dosis >250 mg) y el 37,8% por vía nasal (33% dosis 25-100 mg, 37% dosis 100-175 mg) (González, 2013).

Patrones de consumo

Las mefedrona se obtiene habitualmente en forma de polvo que puede ingerirse directamente pero que debido a su sabor desagradable suele disolverse en agua (EMCDDA, 2010 b), envolverse en papel de fumar (“bombing”) o bien prepararse en forma de comprimidos o cápsulas, por lo que se puede utilizar tanto por vía oral, intranasal, intravenosa, intramuscular o rectal (Vardakou, 2011; Winstock, 2011; Hill, 2011).

Se consume principalmente por vía intranasal (35%-79%) y oral (10%-67%) (González, 2013; Winstock, 2011 a; 2011b; Cahart-Harris, 2011; Lea, 2011). Por vía intranasal las dosis habituales varían entre 25-75 mg, considerándose una dosis alta entre 75-125 mg (Sumnall, 2009). Los efectos indeseables locales asociado a la administración intranasal propician el uso de la vía oral o bien la combinación de ambas (EMCDDA, 2010 b; Winstock, 2011 b; Hill, 2011). Las dosis orales de mefedrona oscilan entre 150 y 250 mg (Wood, 2010 a). Según las descripciones de consumidores recreativos se considera una dosis oral baja hasta 100 mg, una dosis media 150 mg y una dosis alta a partir de 200 mg (The vaults of Erowid). Las pastillas suele

contener de promedio entre 50-75 mg de mefedrona aunque hay algunas con menos contenido y excepcionalmente otras con dosis de hasta 150 mg. Típicamente los consumidores refieren el consumo de una dosis inicial (pastilla), que se repite con distinta frecuencia en las siguientes horas (redosificación). Por lo general, en una sesión (intervalo de tiempo comprendido entre 8-24 horas) se consume una dosis total media de entre 0,5 y 2 g (ACMD, 2010; EMCDDA, 2010 b; Vardakou, 2011; Winstock, 2011 a, 2011 b; Hill, 2011; Cahart-Harris, 2011). Aunque según los datos disponibles no existe correlación entre la cantidad total de mefedrona consumida y la duración de las sesiones (Dargan, 2011) si que se ha observado una relación directamente proporcional entre la historia de consumo y la cantidad consumida de mefedrona (Winstock, 2011 b). Por vía intravenosa se acostumbra a utilizar la mitad o un tercio de la dosis oral y suele presentar un patrón compulsivo con necesidad de redosificación muy frecuente. Las dosis rectales descritas suelen ser de aproximadamente 100 mg (Psychonaut Web Mapping Research Group, 2009). La vía de administración intramuscular es minoritaria (Prosser, 2012).

En cuanto al abastecimiento, las formas más habituales de conseguir mefedrona es a través de un distribuidor (72%-49%) seguido de la compra directa por Internet (10%) (Dargan, 2010) y se suele consumir principalmente en locales nocturnos.

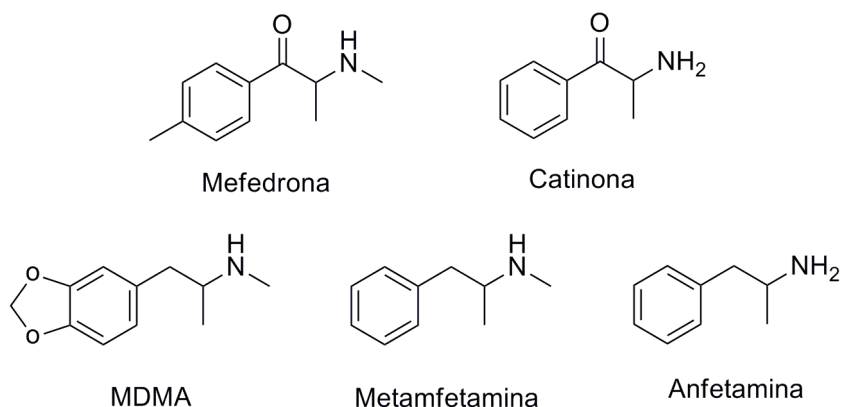
1.2.3 Estructura química

El nombre sistemático de la mefedrona otorgado por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) es (RS)-2-methylamino-1-(4-methylphenyl) propan-1-one. La fórmula molecular y la masa son C₁₁H₁₅NO y 177,242 g/mol, respectivamente (PubChem, 2016). El

número CAS de la base es 1189805-46-6 y el del clorhidrato es 1189726-22-4.

La mefedrona es un análogo sintético de la catinona, uno de los principios psicoactivos de la planta khat (*Catha edulis*, kat, cat) (Kalix, 1992). Ambas sustancias, emparentadas química y funcionalmente con las anfetaminas, derivan de la feniletilamina, es decir, poseen un grupo benceno y un grupo etilamina, y característicamente un grupo cetónico. Concretamente, la mefedrona difiere de la catinona por la presencia de un anillo de benceno y la metilación del grupo amino (Figura 1.2.3).

Figura 1.2.3. Estructura química de la mefedrona, catinona y otras fenetilaminas relacionadas (anfetamina, metanfetamina, MDMA).



Al igual que la MDMA, la mefedrona posee un centro quiral con dos enantioméros: (S)-mefedrona y (R)-mefedrona. El enantiómero S la forma más activa (EMCDDA, 2012; Gregg, 2015).

1.2.4 Mecanismo de acción

Los principales efectos de la mefedrona en el SNC están mediados por cambios en la neurotransmisión monoaminérgica de dopamina (DA), noradrenalina (NE) y serotonina (5-HT) (Green, 2014; Gregg, 2014; Baumann, 2013).

En las neuronas que contienen monoaminas, el neurotransmisor está almacenado en unas vesículas situadas en la proximidad de la sinapsis. Cuando llega un impulso excitatorio se libera el contenido de las vesículas a la sinapsis y así el neurotransmisor puede unirse a los receptores postsinápticos para proseguir el estímulo o bien a los receptores presinápticos (en la propia neurona que los ha liberado, encargados de regular la cantidad de neurotransmisor que debe liberarse). La acción de las monoaminas liberadas termina al recuperarse una gran parte de ellas mediante una proteína transportadora e introducirlas de nuevo en el citoplasma (recaptación, "uptake"). A este transportador se le denomina transportador de 5-HT (SERT) si se trata de neuronas serotoninérgicas, transportador de dopamina (DAT) en las neuronas dopaminérgicas y transportador de noradrenalina (NET) en las neuronas noradrenérgicas (Flórez, 2014) (Figura 1.2.4, Figura 1.2.5, Figura 1.2.6).

Figura 1.2.4. Representación de la sinapsis de una neuronanoradrenérgica (tomada de Flórez, 2014).

Figura 1.2.5. Representación de la sinapsis de una neurona dopaminérgica (tomada de Flórez, 2014).

Figura 1.2.6. Representación de la sinapsis de una neurona serotoninérgica (tomada de Flórez, 2014).

Estudios preclínicos han demostrado que la mefedrona incrementa las concentraciones de monoaminas sinápticas por dos mecanismos diferentes, ambos relacionados con la acción de los transportadores: el aumento de la liberación de monoaminas y la inhibición de su recaptación. Los resultados disponibles hasta la fecha sugieren que la mefedrona actúa como un sustrato no selectivo para los tres transportadores. Es decir, ejercería su función sobre el transportador vesicular invirtiendo el flujo de manera que se produciría un vaciamiento de las vesículas sinápticas al citoplasma y en consecuencia una liberación de monoaminas en la sinapsis (Baumann, 2011 a; 2013; Simmler, 2013). Este mecanismo es similar al descrito para las anfetaminas.

En cuanto a su capacidad liberadora de monoaminas, en la tabla siguiente (Tabla 1.2.2) se puede observar que la mefedrona es más activa para liberar DA y NE que 5-HT, pero en menor grado que la anfetamina, mientras que la MDMA es más activa para liberar 5-HT y DA. El perfil de liberación de monoaminas de la mefedrona es similar al de la MDMA, con cocientes de DAT/SERT y NET/DAT aproximadamente de 1 (Baumann, 2012). Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios con EC₅₀ DAT y SERT de 467 nM y 558 nM (Hadlock, 2011) y de 375 nM y 598 nM (Simmler, 2013).

	EC ₅₀ (nM, media±DE)		
	Liberación DA	Liberación NE	Liberación 5-HT
Mefedrona	51±5	58±11	122±10
MDMA	42±2	53±7	39±5
Anfetamina	5.8±0.4	6.6±0.7	698±71

EC₅₀: concentración efectiva media.

Tabla 1.2.2. Efectos en la liberación de DAT, NET y SERT en los sinaptosomas (tomados de Baumann, 2012).

Respecto a la inhibición de la recaptación de monoaminas (López-Arnau, 2012; Martínez-Clemente, 2012; Simmler, 2013) en la tabla siguiente (Tabla 1.2.3) puede observarse que la mefedrona prácticamente no es selectiva (5-HT>NE>DA), a diferencia de la MDMA que es más selectiva para el 5-HT y la anfetamina para la NE y DA.

	IC ₅₀ (nM, media ± DE)		
	Recaptación DAT	Recaptación NET	Recaptación SERT
Mefedrona	762±79	487±66	422±26
MDMA	1009±39	450±30	39±5
Anfetamina	93±17	67±16	3418±314
Cocaína	211±19	292±34	313±17

IC₅₀: concentración inhibitoria-50.

Tabla 1.2.3. Efectos en la recaptación de DA, NE y SER en los sinaptosomas (tomados de Baumann, 2012).

Además se ha demostrado que la mefedrona posee actividad agonista directa sobre otros receptores. En la tabla siguiente (Tabla 1.2.4.) puede observarse que la mefedrona se une al receptor 5-HT_{2A} con baja afinidad (López-Arnau, 2012; Martínez-Clemente, 2012; Simmler, 2013), mientras que la MDMA tiene una afinidad ligeramente inferior. La mefedrona, de forma similar al MDMA, presenta poca afinidad para 5-HT_{1A}, 5-HT_{2C}, D1, D2, H₁ y α_{2A} (Simmler, 2013).

Receptor	K _i (μM)			
	Mefedrona	MDMA	Amfetamina	Metanfetamina
5-HT _{1A}	>20	12,2±0,8	6,74±1,38	8,07±0,75
5-HT _{2A}	2.1±0,7	7,8±2,4	>13	>13
α _{1A}	3,5±2,2	>6	>6	>6
α _{2A}	11,0±5,0	15,0±10	2,8±0,8	6,1±1,6
D ₁	>13,6	>13,6	>13,6	>13,6
D ₂	>30	25,2±12	>30	>30
H ₁	>13	>13	>13	>13

K_i: constante de inhibición; 5-HT_{1A}: receptor 5-HT, 5-HT_{2A}: receptor 5-HT, α_{1A}: receptor alfa-1-adrenérgico, α_{2A}: receptor alfa-2-adrenérgico, D₁: receptor dopaminérgico-1, D₂: receptor dopaminérgico-2, H₁: receptor antihistamínico. Valores expresados como media ± DE.

Tabla 1.2.4 Afinidad por los diferentes receptores en células humanas (tomado de Simmler, 2013).

Estudios “in vivo” muestran que la administración subcutánea de mefedrona en ratas produce un rápido y pronunciado aumento de las concentraciones de DA en el núcleo accumbens (+496%) comparable con el causado por la anfetamina (+412%), a diferencia de la MDMA que sólo produce un incremento moderado (+235%). Además ambas sustancias aumentan las concentraciones de 5-HT extracelular (+941% y +911%, respectivamente), mientras que la anfetamina tiene un efecto moderado sobre la 5-HT (+165%) (Kehr, 2011). Los resultados muestran que la mefedrona provoca un aumento masivo de DA y 5-HT con una rápida eliminación.

Por vía intravenosa, la mefedrona también aumenta las concentraciones de DA extracelular y de 5-HT en el núcleo accumbens, con efectos relativamente más altos en los niveles de 5-HT de forma similar a la MDMA y a diferencia de metanfetamina que

preferentemente aumenta los niveles de DA (Baumann, 2012). Tras administración de dosis múltiples de mefedrona no se detectaron cambios residuales en los niveles de 5-HT ni DA (Motbey, 2012 a). La mefedrona en modelos animales causa únicamente cambios agudos en las concentraciones de DA y 5-HT (Motbey, 2012 a; Angoa-Pérez, 2012; 2013; 2014).

En referencia a la actividad funcional de las distintas áreas cerebrales tras la administración de mefedrona, en ratas se ha observado un patrón de activación de c-fos (marcador de activación neural) en la corteza, cuerpo estriado ventral y dorsal, el área tegmental ventral, considerado característico de la MDMA y metanfetamina y en el núcleo supraóptico, típico también de la MDMA (Motbey, 2012 b).

Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio clínico que pueda reflejar cómo afectaría la administración de mefedrona a las concentraciones cerebrales de DA, 5-HT y NA en humanos.

1.2.5 Efectos farmacológicos

En este apartado se describen los efectos en humanos y animales de experimentación.

Humanos

Hasta la fecha de realización de esta Tesis, no se han publicado o referenciado estudios experimentales con administración controlada que evalúen los efectos farmacológicos de la mefedrona en humanos.

Existe únicamente un estudio semiexperimental realizado en consumidores recreativos de mefedrona (n=20, >4 consumos/mes, dosis promedio 1 gramo, vía intranasal, 7-8 horas por sesión), que evaluó los efectos cognitivos y subjetivos agudos tras tomar el mefedrona. En el estudio los sujetos tomaron por cuenta propia una dosis habitual en ellos, según su experiencia previa (no se analizaron las dosis ni pureza). La mefedrona provocó efectos subjetivos y sobre el rendimiento psicomotor de tipo estimulante, así como un deterioro agudo de la memoria de trabajo. Además, los participantes obtuvieron puntuaciones elevadas en impulsividad que podría justificar parcialmente el consumo en atracones (Freeman, 2012).

Actualmente, la mayoría de información disponible sobre los efectos de la mefedrona proviene principalmente de descripciones de consumidores (formuladas en foros y páginas web, principalmente), encuestas de consumo muchas de ellas telefónicas y online) y los informes clínicos de toxicidad asociados al consumo en la atención médica.

Como ocurre con la mayoría de drogas de abuso, la euforia, la sensación de bienestar y el placer son los efectos farmacológicos buscados por los consumidores mientras otros son indeseables y pueden ser además manifestaciones de intoxicación (ver apartado 1.2.7 y 1.2.8).

Los usuarios recreativos describen que tras el consumo de mefedrona se produce un incremento del estado de alerta, euforia, empatía, sociabilidad, verborrea, activación/estimulación sexual, experiencias sensoriales y distorsiones perceptivas (EMCDDA, 2012; Schifano, 2011; Measham, 2010; Winstock, 2010 b). A continuación se presenta

una tabla con los efectos más frecuentemente asociados al consumo de mefedrona (Tabla 1.2.5).

Síntomas psíquicos	Síntomas físicos
Euforia	Taquicardia y palpitaciones
Sensación de bienestar	Tensión mandibular (trismus)
Aumento de la energía	Bruixismo
Empatía	Rigidez mandibular
Acercamiento a los demás	Midriasis y visión borrosa
Aumento de la locuacidad	Sensación de frío/calor
Apertura de ideas	Sequedad de mucosas
Aumento del deseo sexual	Pérdida de apetito
Aumento de la concentración	Alteración del olor del sudor
Cambios en la percepción visual	Frialdad y cianosis en los dedos
Alteración en la percepción del tiempo	Mareos y vértigos
Trastornos de la memoria	Nauseas/vómitos
	Insomnio
	Astenia

Tabla 1.2.5. Resumen de efectos psíquicos y físicos asociados al consumo de mefedrona.

De este modo, se ha descrito según las experiencias de los propios consumidores, que los efectos placenteros de la mefedrona administrada por vía intranasal son muy rápidos de aparición, se inician aproximadamente 10-20 minutos tras su consumo y se prolongan hasta 1-2 horas. La ingesta oral de mefedrona, produce un inicio de los efectos a los 20-30 minutos aproximadamente (en ayunas 15-45 minutos, con alimentos hasta 2 horas siendo máximo a los 45-60 minutos (Psychonaut Web Mapping Research Group, 2009, The vaults of Erowid, 2016). Presumiblemente, por esta vía los efectos son más duraderos y pueden prolongarse hasta aproximadamente 2-4

horas. Algunos consumidores recomiendan la combinación de la vía oral e intranasal para obtener efectos más rápidamente y prolongados en el tiempo así como para no precisar una redosificación tan urgente (Deluca, 2012). Administrada por vía intravenosa, la mefedrona produce efectos máximos en 10-15 minutos con una duración total de éstos de aproximadamente 30 minutos (EMCDDA, 2011; Loi, 2015). En líneas generales, los efectos farmacológicos de la mefedrona se han descrito como relativamente similares en intensidad a los demostrados tras la administración experimental de MDMA y anfetaminas pero de menor duración (capítulo MDMA, ver apartado 1.3.5).

Animales de experimentación

Los efectos farmacológicos de la mefedrona se han investigado en animales y diferentes modelos experimentales. Cabe destacar que en el momento de su fiscalización no había casi publicaciones sobre sus efectos o toxicidad. Diferentes estudios en roedores han demostrado que la mefedrona aumenta la actividad locomotora, la frecuencia cardíaca y produce cambios en la temperatura corporal (López-Amau, 2012; Marusich, 2012; Green, 2014). Son efectos similares a los descritos para otras anfetaminas.

Por vía intravenosa, la hiperactividad motora inducida por la mefedrona es similar en potencia a la MDMA, pero de menor intensidad y menor duración en comparación con la anfetamina y la metanfetamina (Kehr, 2011; Baumann, 2012). Por vía oral, produce un aumento de la actividad motora dosis-dependiente con una duración más prolongada, aproximadamente 2 horas (Martínez-Clemente, 2013; Gregg, 2013 a). Esta limitada duración de los efectos presumiblemente guardaría relación con el curso de las

concentraciones plasmáticas de mefedrona y su rápida semivida de eliminación ($T_{1/2}$) (ver apartado 1.2.6). Tras la administración a dosis múltiple (equiparable al consumo humano por atracón) se ha descrito un fenómeno de sensibilización locomotora (Lisek, 2012; Shortall, 2013 a, 2015; Gregg, 2013 b) mientras que la exposición a ambientes a alta temperatura (30°C) provocó un incremento de la respuesta de hiperactividad (Miller, 2013).

También se ha demostrado que la administración de mefedrona aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Meng, 2012; Varner, 2013). Por vía intravenosa los efectos máximos se alcanzaron 2-5 minutos tras la administración mientras por vía subcutánea persistieron hasta 1,5 horas.

En cuanto a los efectos sobre la temperatura corporal inducidos por la mefedrona, éstos difieren según los estudios. En condiciones ambientes normales, la mefedrona a dosis únicas produce hipotermia (Wright, 2012 a; Shortall, 2013 b; Miller, 2013). Sin embargo, se ha objetivado hipertermia tras la administración de dosis múltiples con diferentes pautas (Hadlock, 2011; Baumann, 2011 a).

1.2.6 Farmacocinética y metabolismo

Hasta la fecha de realización de esta Tesis, no se ha estudiado la farmacocinética ni el metabolismo de la mefedrona en humanos en condiciones experimentales. La información existente proviene de estudios preclínicos o de algunos casos de intoxicaciones en consumidores (Wood, 2012 c).

Como se ha dicho, en humanos, se dispone únicamente de concentraciones aisladas de mefedrona en sangre, orina y otros fluidos biológicos obtenidos de casos de intoxicación y muertes (Tabla 1.2.6). Sin embargo, en la mayoría de ellos se desconocen las dosis de mefedrona correspondientes a las concentraciones detectadas, así como en la vía de administración y el tiempo transcurrido desde su consumo (Schifano, 2012; Busardò, 2015).

N	Concentración de mefedrona [¶]	Referencia
1	50-59 pg/mg (cabello)	Salomome, 2016
5 [#]	1774 ng/ml (13-5500)	Adamowicz, 2016
1	2600 ng/ml	
1	692 ng/ml	
1	52 ng/ml	
1	13 ng/ml	
1	Caso 2: 412 ng/ml	Maas, 2015
6	161 ng/ml (39-370 ng/ml)	Burch, 2014
1	1,33mg/l, 144mg/l (orina), 4,52 mg/l (jugo gástrico), 1,29 mg/l (bilis), 0,89 mg/l (cerebro), 0,25 ng/mg (cabello)	Gerace, 2014
1	1,33 mg/l (sangre femoral)	Rojek, 2014
32	0,21 mg/l (0,01-0,74)	Cosbey, 2013
9	0,27 mg/l (0,08-0,66)	
1	Caso 2: 2,1 mg/l	
1	5500 ng/ml, 7100 ng/ml (humor vitreo)	Adamowicz, 2013
1	0.5 mg/l, 14,8mg/l (orina), 38 mg/l (jugo gastrico), 1,9 mg/l (bilis)	Aromatario, 2012
4	Caso 1: 0.98 mg/l, caso 2: 2.24 mg/l, caso 3: 0.13 mg/l, caso 4: 0.23 mg/l	Maskell, 2011
1	5,1 mg/l (sangre femoral), 186 mg/l (orina), 1,04 g/l (jugo gástrico)	Lusthof, 2011
3	Caso 1: 51 µg/kg, 560 µg/kg (orina), Caso 2: 28 µg/kg, Caso 3: 29 µg/kg	Pedersen, 2011
4	1-51 µg/kg	Pedersen, 2011
1	193 mg/l	Mazoyer, 2011
4	Caso 1: 0,98 mg/l, Caso 2: 2,24 mg/l; Caso 3: 0,13 mg/l (sangre femoral); Caso 4: 0,23 mg/l (sangre femoral)	Maskell, 2011
1	0.5 mg/l, 198 mg/l (orina)	Dickson, 2010
1*	0.15 mg/l (suero)	Wood, 2010 a
2	Caso 1: 22 mg/l; Caso 2: 3,3 mg/l, 4,2 ng/mg y 4.7 ng/mg (cabello)	Torrance, 2010
1	13,2 µg/g (sangre antemortem), 8,4 µg/g (sangre femoral postmortem)	Wikström, 2010

N: número de sujetos; [¶] concentraciones en sangre, solo se especifica en caso de determinaciones en otros fluidos biológicos; [#]: 2012-2014; *: 4 g de mefedrona (200 mg vía oral y 3.8 g intramuscular).

Tabla 1.2.6. Concentraciones de mefedrona reportadas en casos de intoxicaciones y muertes.

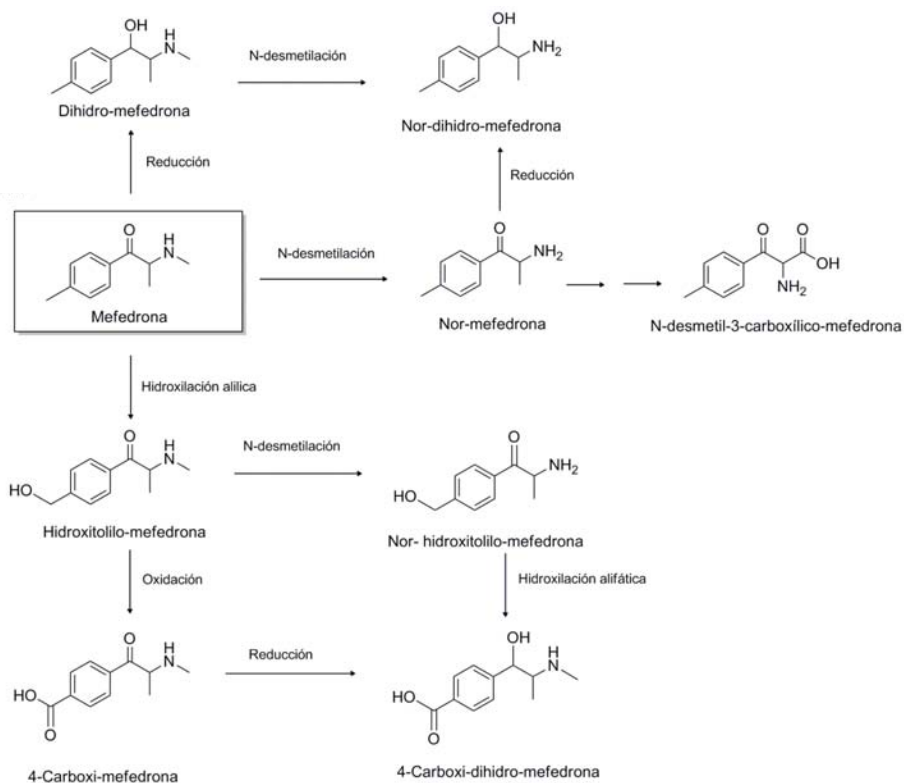
La farmacocinética de la mefedrona se ha estudiado en ratas (Hadlock, 2011; Aarde, 2013; Martínez-Clemente, 2013; Miller, 2013). En este contexto, se ha extrapolado que dosis de 5-10 mg/kg administrada en roedores son comparables a las dosis de mefedrona consumidas por usuarios recreativos y las dosis múltiples equivalentes al consumo por atracón. En ratas, la concentración plasmática máxima (C_{max}) de mefedrona tras la administración de una dosis subcutánea única de 5,6 mg/kg fue de 1206 ng/ml y el tiempo para alcanzar la C_{max} (T_{max}) de 0,25 horas (Miller, 2013). Tras dosis repetidas, se alcanzaron C_{max} de 384,2 ng/ml y 1294,3 ng/ml una hora después de la administración subcutánea de 4 dosis de 10 mg/kg y 25 mg/kg de mefedrona en intervalos de 2 horas con concentraciones en el cerebro de 2,1 ng/mg y 7,8 ng/mg al transcurrir una hora, respectivamente (Hadlock, 2011). Por vía intravenosa a 1 mg/kg se encontró unas C_{max} de entre 269-318 ng/ml y una $T_{1/2}$ de 0,8-1 hora (Aarde, 2013). En un estudio para evaluar su biodisponibilidad absoluta comparando la vía intravenosa (10 mg/kg) y la vía oral (30-60 mg/kg), su biodisponibilidad oral resultó ser aproximadamente de un 10% lo que sugiere que la mefedrona experimenta un intenso efecto de metabolismo presistémico o de primer paso (Martínez-Clemente, 2013). Además presenta una elevada permeabilidad frente a la barrera hematoencefálica que le permitiría un fácil acceso al sistema nervioso central (Hadlock, 2011).

El metabolismo de la mefedrona se ha estudiado “in vitro” utilizando hepatocitos de hígado de rata (Khreit, 2013) y microsomas hepáticos humanos (Pedersen, 2013). También se ha investigado “in vivo” con muestras de orina y sangre de rata (Martínez-Clemente, 2013) y de orina humana (Linhart, 2016; Meyer, 2010) procedentes de víctimas mortales (Torrance, 2010; Meyer, 2010; Pedersen, 2013) y

recientemente de sujetos sanos tras la administración controlada de mefedrona a un sujeto (Pozo, 2015).

Los estudios “in vitro” sugieren que el citocromo P450 isoenzima 2D6 (CYP2D6) es el principal responsable del metabolismo de la mefedrona (Pedersen, 2013). Según la información disponible hasta el momento en humanos, las vías metabólicas involucradas en el metabolismo de la mefedrona incluyen la N-desmetilación de la amina primaria (nor-mefedrona, nor-dihidro-mefedrona, nor-hidroxitolil-mefedrona), la reducción del grupo cetónico (nor-dihidromefedrona, 4-carboxi-dihidromefedrona), la oxidación del metilo aromático (hidroxitolilo-mefedrona and nor-hidroxitolilo-mefedrona) y la conjugación con el ácido glucurónico/sulfato (Meyer, 2010) (Figura 1.2.7). Recientemente, el primer estudio sobre metabolismo de mefedrona en seres humanos ha confirmado en orina la presencia de metabolitos de fase I previamente descritos en muestras toxicológicas y muestras de otras especies (Khreit, 2013; Pedersen, 2013; Martínez-Clemente, 2013; Meyer, 2010) y ha identificado nuevos metabolitos de fase II (hidroxilo mefedrona-3-O-glucurónido, 4'-carboxi-mefedrona-N-glucurónido, hidroxilo nor-mefedrona-3-O-glucurónido) (Pozo, 2015). Los resultados sugieren que una proporción de la mefedrona se excreta inalterada en la orina, y el resto se metaboliza. Sin embargo, no existen datos sobre el curso temporal de la excreción de ésta y sus metabolitos en orina ni tampoco de la relación con las concentraciones plasmáticas. Cabe citar que las muestras de este estudio corresponden a las generadas en el estudio piloto de esta Tesis.

Figura 1.2.7. Vías metabólicas propuesta para la mefedrona en humanos (reacciones de fase I).



1.2.7 Efectos indeseables en humanos

Los efectos indeseables de la mefedrona son en parte consecuencia de los efectos farmacológicos o una exageración de los mismos. Los consumidores explican que además de los efectos deseados (euforia, placer y bienestar) aparecen algunos efectos molestos o indeseables. Estos se deben mayoritariamente a sus acciones sobre los diferentes receptores atribuibles principalmente a estimulación simpática y

serotoninérgica. En la mayoría de casos son efectos leves y poco importantes por lo que usualmente no se diagnostican ni son tratados en centros médicos.

Los efectos indeseados más frecuentemente comunicados por los consumidores de mefedrona fueron tensión mandibular/bruxismo (5,1%), aumento de la sudoración, disminución del apetito (5.3%), palpitaciones (3,8%), aumento de la temperatura corporal (2,8%), temblor de extremidades (2,6%), visión borrosa (1,8%), sensación de falta de aire (1,9%), cefalea (1,4%), frialdad/entumecimiento de extremidades (0,9%), vómitos (0,8%), dolor torácico (0,8%), agresividad (0,3%) y erupción cutánea (0,2%). A nivel psicológico-psiquiátrico destaca ansiedad (3,3%), pérdida de memoria (3.5%), paranoia (1,4%), pánico (1,2%) y agitación (1,4%) Entre los efectos indeseables asociados al consumo de mefedrona consecuencia de su administración por vía intranasal destacan desde irritación, goteo y sangrado nasal (Winstock, 2011 b).

Estas manifestaciones clínicas coinciden con las consultas más frecuentemente realizadas por los consumidores de mefedrona en los centro de información toxicológica, entre las que destacan sudoración (67%), cefalea (51%), palpitaciones (43%), náuseas (11-24%), agitación (24%), ansiedad (15%), taquicardia (22%), psicosis o confusión mental (14%) y dolor torácico (13%) (Hill, 2011).

El principal efecto residual (posterior al consumo de mefedrona) es el insomnio y el bajón que típicamente se manifiesta como fatiga, mareo y estado de ánimo bajo que los consumidores consideran similar e incluso menos intenso que el producido por la MDMA y anfetaminas (Measham, 2010; Winstock, 2010 b).

1.2.8 Intoxicación aguda en humanos

Varios estudios y casos clínicos han descrito intoxicaciones relacionadas con el consumo de mefedrona. Las principales manifestaciones clínicas presentadas incluyen entre otras taquicardia/palpitaciones, hipertensión (Wood, 2010 b; Maskell, 2011; James, 2011; Durham, 2011; Nicholson, 2010; Regan, 2011; Sivagnanam, 2013) y agitación (Schifano, 2012).

Los signos y/o síntomas descritos tras el consumo de mefedrona cumplen en muchos casos los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión V (DSM-V) establecidos para el diagnóstico de intoxicación por estimulantes (Tabla 1.2.7).

Intoxicación por estimulantes

- A. Consumo reciente de una sustancia anfetamínica, cocaína u otro estimulante.
- B. Comportamiento problemático o cambios psicológicos clínicamente significativos (p. ej. euforia o embotamiento afectivo, cambios en la sociabilidad, hipervigilancia, sensibilidad interpersonal, ansiedad, tensión o rabia; comportamientos estereotípicos, juicio alterado) que aparecen durante o poco después del consumo de un estimulante.
- C. Dos (o más) de los signos o síntomas siguientes que aparecen durante o poco después del consumo de un estimulante:
1. Taquicardia o bradicardia.
 2. Dilatación pupilar.
 3. Tensión arterial elevada o reducida.
 4. Sudoración o escalofríos.
 5. Náuseas o vómitos.
 6. Pérdida de peso.
 7. Agitación o retraso psicomotores.
 8. Debilidad muscular, depresión respiratoria, dolor torácico o arritmias cardíacas.
 9. Confusión, convulsiones, discinesias, distonías o coma.
- D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno.
-

Tabla 1.2.7. Criterios DSM-V para el diagnóstico de intoxicación por estimulantes.

Excepcionalmente se ha descrito casos de metahemoglobinemia, miocarditis, cetoacidosis en un sujeto diabético, síndrome serotoninérgico en combinación con un inhibidor selectivo e la recaptación de serotonina (ISRS), psicosis, vasoconstricción en extremidades, convulsiones, edema cerebral e hiponatremia y varios casos de muerte tras el consumo de mefedrona (Ahmed, 2010; Nicholson, 2010; Sammler, 2010; Regan, 2011; Wood, 2010 b; CDC, 2010; James, 2010; Dargan, 2011; James, 2011; Wong, 2011; Vardakou, 2011; Mackay, 2011; Schifano, 2012; Wood, 2012 c; Adamowicz, 2013).

Actualmente no existe un protocolo de tratamiento establecido para el manejo clínico de las intoxicaciones por mefedrona, por lo que se siguen las recomendaciones básicas de manejo en caso de intoxicaciones por estimulantes (Auer, 2002; Baumann, 2009; Farré, 2011; 2015 a; Jang, 2015; Maurer, 2000). No hay un antídoto y el tratamiento será sintomático. Recientemente se han publicado algunas recomendaciones que pueden ser útiles para determinar el tratamiento de las intoxicaciones agudas por catinonas (Weaver, 2015).

1.2.9 Abstinencia

Se ha descrito la aparición de síntomas sugestivos de abstinencia en consumidores de mefedrona que abandonan su uso. Los efectos relacionados con la abstinencia más prevalentes fueron congestión nasal (4,7%) disminución de la concentración (2,9%), irritabilidad (2,5%), pérdida memoria (2,5%), depresión (2,3%), alteración del olor del sudor (2,3%) insomnio (2,1%), ansiedad (2,1%), cansancio (1,6%), necesidad irresistible de consumo “craving” (1,4%) y aumento de apetito (1,3%) (Hill 2011).

Los signos o síntomas descritos tras el consumo de mefedrona cumplen en muchos casos los criterios establecidos por el DSM-V para el diagnóstico de abstinencia de estimulantes (Tabla 1.2.8).

Abstinencia de estimulantes

- A. Cese (o reducción) de un consumo prolongado de una sustancia anfetamínica, cocaína u otro estimulante.
- B. Humor disfórico y dos (o más) de los siguientes cambios fisiológicos, que aparecen en el plazo de unas horas o varios días tras el Criterio A:
1. Fatiga.
 2. Sueños vívidos y desagradables.
 3. Insomnio o hipersomnia.
 4. Aumento del apetito.
 5. Retraso psicomotor o agitación.
- C. Los signos o síntomas del Criterio B provocan un malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- D. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluidas una intoxicación o abstinencia de otra sustancia.
-

Tabla 1.2.8. Criterios DSM-V para el diagnóstico de abstinencia de estimulantes.

1.2.10 Potencial de abuso y adicción

Humanos

Hasta la fecha de realización de esta Tesis, no se ha evaluado el potencial de abuso de la mefedrona en humanos. Actualmente la información disponible proviene de estudios descriptivos, experiencias de consumidores de mefedrona y principalmente de estudios preclínicos. Como ocurre con las nuevas drogas los datos son muchas veces incompletos.

Varios estudios epidemiológicos han documentado la capacidad para provocar adicción (trastorno por consumo de sustancias o dependencia según la publicación) de la mefedrona (EMCDDA, 2010 b; Schifano, 2011). En una encuesta telefónica el 30% de los

individuos que refirieron consumo de mefedrona cumplían 3 o más criterios de dependencia según el DSM-IV (tolerancia, pérdida de control de su consumo y necesidad irrefrenable de consumir a pesar de las posibles consecuencias). En otra encuesta online, el 44% de los encuestados, mayoritariamente aquellos que consumían por vía intranasal, declararon que la mefedrona era igual o incluso más adictiva que la cocaína (Winstock, 2011 b). Además en otro estudio algunos consumidores reportaron que normalmente consumían más dosis de la deseada y de forma compulsiva (Freeman, 2012). Entre consumidores de mefedrona por vía intravenosa se ha reportado hasta la necesidad de 20 inyecciones/día (Van Hout, 2012). El uso intravenoso fue capaz de sustituir o acompañar a la heroína y/o cocaína.

Todos estos resultados sugieren que la mefedrona tiene potencial adictivo con independencia de la vía de administración (Winstock, 2011 a; b), aunque como ocurre con las nuevas drogas las evidencias de adicción son muchas veces incompletas. En teoría aplicarían para esta sustancia los criterios típicos de adicción a los estimulantes.

A continuación se enumeran los criterios de diagnósticos de trastorno por consumo de estimulantes, según DSM-V (Tabla 1.2.9)

Trastorno por consumo de estimulantes

A. Un modelo de consumo de sustancias anfetamínicas, cocaína u otros estimulantes que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:

1. Se consume el estimulante con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de estimulantes.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir el estimulante, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir estimulantes.
5. Consumo recurrente de estimulantes que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de estimulantes a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de estimulantes provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de estimulantes en situaciones en las que provocan un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de estimulantes a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ellos.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de estimulantes para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un estimulante.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes
 - a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de los estimulantes
 - b. Se consume el estimulante (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Tabla 1.2.9. Criterios DSM-V para el diagnóstico de trastorno por consumo de estimulantes.

Animales de experimentación

En animales se ha podido evaluar el potencial de abuso y dependencia de la mefedrona. Se ha realizado en varios modelos experimentales, en concreto en diferentes estudios de autoadministración, estudios de discriminación, estudios de condicionamiento de lugar, así como su comparación directa con drogas con un potencial de abuso conocido.

Los efectos conductuales de la mefedrona se han caracterizado “in vivo” en planarias, un tipo de gusano acuático que posee el sistema nervioso central más simple. La administración se asoció a tres efectos conductuales típicamente asociados a los psicoestimulantes, que son: movimientos estereotipados tras la exposición aguda, abstinencia aguda tras la retirada de la sustancia (motilidad reducida) y un cambio en la preferencia de lugar tras el condicionamiento (Vouga, 2015; Hutchinson, 2015; Ramoz, 2012).

En roedores los datos existentes muestran que la mefedrona es autoadministrada por vía intravenosa (Vandewater, 2015; Aarde, 2013; Motbey, 2013; Hadlock, 2011). Los experimentos incluyeron diferentes intervalos de adquisición de paradigmas y de acceso, así como exposición a temperatura ambiente elevada (Hadlock, 2011). Estos resultados, se han confirmado en múltiples cepas de rata (Aarde 2013) y también en machos y hembras (Creehan, 2015). Además se ha demostrado su autoadministración intracerebral (Robinson, 2012; Bonano, 2014).

También se ha observado que la administración de mefedrona produce preferencia de lugar (preferencia de plaza) lo que es indicativo de un efecto reforzante positivo. En estudios de

discriminación se ha observado que la mefedrona sustituye a la cocaína en la discriminación frente a solución salina mientras la cocaína es solo sustituida parcialmente por mefedrona (Varner, 2013) así como también sustituye a la metanfetamina (Gatch, 2013). La mefedrona produce menor trabajo cuantificado por la presión de palanca en comparación con la cocaína y la metanfetamina. La mefedrona estimula el centro de la recompensa cerebral en ratones de forma similar a la cocaína (Robinson, 2012; Motbey, 2012 b).

Todo ello, podría explicar en parte las propiedades reforzadoras/gratificantes descritas por los consumidores recreacionales tras el consumo de mefedrona.

1.2.11 Toxicidad a largo plazo

No se conocen los efectos tóxicos de la mefedrona a largo plazo en animales ni en humanos.

Se ha descrito que la exposición repetida a mefedrona (cautro dosis separadas por varias horas) causa un déficit persistente de 5-HT pero no de DA, de forma similar a la MDMA, El efecto de la metanfetamina en este modelo es el contrario (Hadlock, 2011).

Los resultados de estudios en ratones tras la administración de altas dosis de mefedrona (equivalentes según cálculos a las dosis habitualmente consumidas por humanos) indican que la mefedrona a pesar de su similitud con las anfetaminas y los derivados de la catinona, no causa neurotoxicidad en las terminaciones nerviosas dopaminérgicas del cuerpo estriado (Angoa-Pérez, 2012; 2013) ni otros efectos tóxicos a largo plazo (Shortall, 2012), aunque se ha descrito que produce una disminución a largo plazo en el rendimiento de la memoria de trabajo (den Hollander, 2013). Hasta el momento no

se han observado signos de neuroinflamación con la exposición repetida a mefedrona.

1.2.12 Posibles aplicaciones terapéuticas

No se conoce si la mefedrona podría tener usos terapéuticos ya que no se ha publicado ningún estudio sobre este campo en humanos o en modelos animales de enfermedad.

1.3 MDMA

1.3.1 Historia

La 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis) es una feniletilamina sintetizada en 1912. Fue investigada como posible vasoconstrictor, aunque no llegó a comercializarse, ni a utilizarse con ese fin (Benzenhöfer, 2010; Shulgin, 1990) (Figura 1.3.1). Su estructura química guarda relación con la anfetamina y la mescalina (Green, 2003).

Figura 1.3.1. Copia de la patente de la MDMA.



En 1953 se demostró su neurotoxicidad en animales, si bien se consideró menos peligrosa que la 3,4-metilenodioxianfetamina (MDA) (Green, 2003). En los años 70-80, aumentó su popularidad como droga

recreativa, así como herramienta en el campo de la psicoterapia. La proliferación de su consumo hizo que la DEA decidiera su inclusión en la lista I de sustancias prohibidas (aquellas con elevado potencial de abuso y carentes de utilidad médica). Esta intervención desató gran polémica entre los organismos restrictivos y los psicoterapeutas, hasta que en 1988 quedó definitivamente prohibido el consumo terapéutico y recreativo de la MDMA (Green, 2003).

1.3.2 Epidemiología y patrones de consumo

Epidemiología

Según los datos publicados por las Naciones Unidas en su informe de 2015, el 0,4% de la población mundial de entre 15 y 64 años ha consumido éxtasis en el último año (MDMA) (World Drug Report, 2015). Oceanía, Norte América y Europa tienen la prevalencia más elevada con 2,5%, 0,9% y 0,5%, respectivamente.

En Europa, la prevalencia estimada de consumo de éxtasis durante el año 2013 es de 3,6% en población general (9,3% en Reino Unido, 6,2% en Holanda, 6,9% en Irlanda y 4,1% en la República Checa). Se estima que consumieron éxtasis en el último año 1,8 millones de adultos jóvenes (de 15 a 34 años) (el 1,4 % de este grupo de edad), oscilando las estimaciones nacionales entre menos del 0,1% y el 3,1% (Tabla 1.3.1) (EMCDDA, 2015; Mounteney, 2016)

País	Prevalencia (%)		
	15-64 años	15-34 años	15-16 años
	Alguna vez en la vida	Ultimo año	Alguna vez en la vida
Eslovaquia	1,9	0,9	0
España	4,3	1,5	2
Croacia	2,5	0,5	2
Irlanda	6,9	0,9	2
Reino Unido	9,3	3	2
Malta	0,7	-	3
España	4,3	1,5	2
Hungría	2,4	1	4

Tabla 1.3.1. Resumen de los datos epidemiológicos de consumo de MDMA en diferentes países (tomado de Mounteney, 2016).

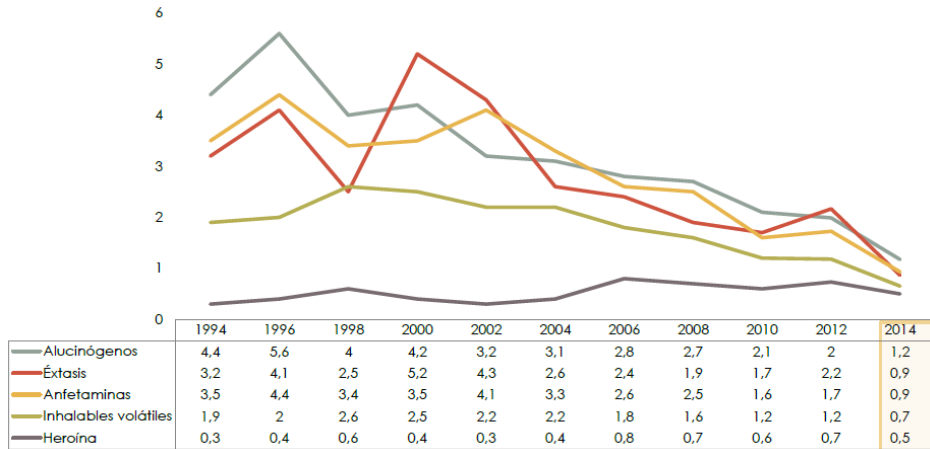
Concretamente en España, según la última encuesta domiciliaria sobre Alcohol y Drogas en España realizada en 22.128 personas (EDADES, 2013; Plan Nacional sobre Drogas, 2016), un 4,3% de la población de 15-64 años ha probado el éxtasis alguna vez en su vida (6,2% entre los 15-34 años y 3,2% entre los 35-64 años), un 0,7% en el último año (1,5% entre los 15-34 años y 0,2% entre los 35-65 años) y un 0,2% en el último mes (0,4% entre los 15-34 años y 0,1% entre los 35-64 años, 1% hombres, 0,3% mujeres). Los datos sobre el consumo de éxtasis durante los últimos años ha mantenido una prevalencia entre el 4-5%, a excepción del año 2011 con un descenso de la prevalencia hasta el 3,6%. La edad media de inicio en el consumo de éxtasis se sitúa en los 21 años, muy próxima a la de anfetaminas y alucinógenos (Figura 1.3.1).

Figura 1.3.2. Prevalencia de consumo de éxtasis (tomado de EDADES, 2013).



Recientemente, los datos de la última encuesta escolar sobre consumo de alcohol y drogas del año 2014 (ESTUDES, 2014, Plan Nacional sobre Drogas, 2013; Plan Nacional sobre Drogas, 2015), señalan que de los 37.486 estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años, un 0,9% de los encuestados había consumido éxtasis el último año (1,2% de hombres y 0,6% mujeres), en comparación con un 2,2% en 2012 (Figura 1.3.3).

Figura 1.3.3. Prevalencia de consumo de éxtasis (tomado de ESTUDES 2014).



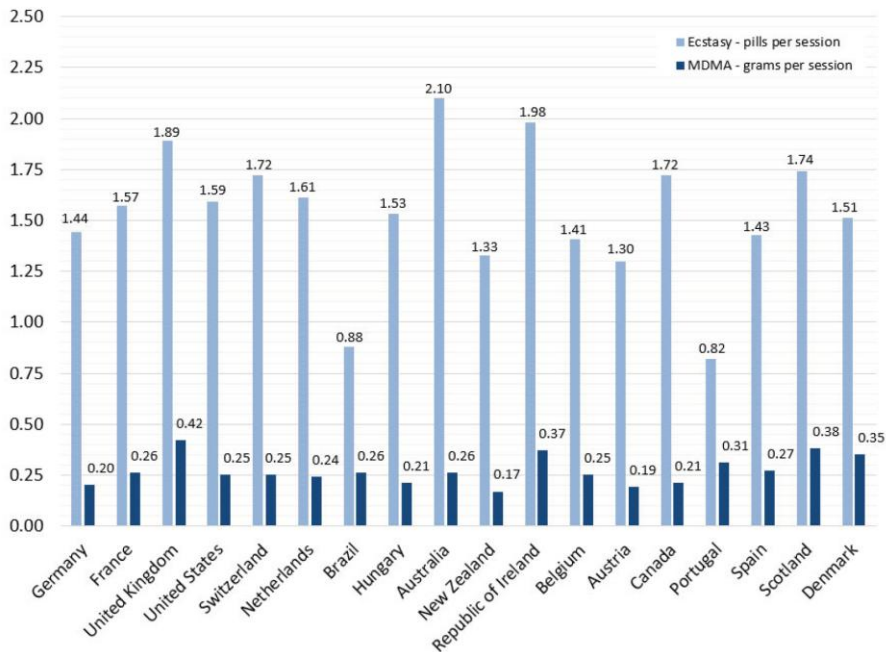
En lo que respecta al ámbito laboral, la encuesta EDADES 2013, incluyó un módulo específico sobre el consumo de sustancias psicoactivas a una muestra de 15279 personas empleadas o paradas (con trabajo previo). En referencia al consumo de éxtasis, la prevalencia fue similar a la de la población general. El 5.2% habían consumido éxtasis alguna vez en la vida, el 0.6 % en los últimos 12 meses y el 0.2% en el último mes (Plan Nacional sobre Drogas, 2015).

Patrones de consumo

La mayoría de ocasiones la MDMA se consume en forma de comprimidos ("pastillas") en ambientes recreativos relacionados con salir "de fiesta" los fines de semana, asistencia a discotecas o fiestas multitudinarias y sesiones interminables de baile con música repetitiva. Después de 12-48 horas de actividad los sujetos caen exhaustos hasta la próxima semana. Lo más frecuente es tomar una o más pastillas por sesión (promedio 1,5-2,5 pastillas), pero un 25% de los usuarios toman

más de 4 (Farré, 2015). En la siguiente figura (Figura 1.3.4) constan los datos de número de pastillas y gramos de éxtasis referidos en la encuesta The Global Drug Survey de la revista Mixmag en 2014 en varios países (Mixmag's Global Drug Survey, 2014).

Figura 1.3.4. Número de pastillas/gramos de MDMA consumidas por sesión (tomada de Mixmag's Global Drug Survey, 2014).



Además, como ya se ha comentado, se consumen simultáneamente con alcohol, tabaco, cannabis y cocaína. Más recientemente la MDMA aparece en el mercado como polvo en una forma cristalizada a la que se denomina “cristal”, generalmente se envuelve con papel de fumar y se consume por vía oral (“bombing”) (Farré, 2011; 2015 a).

En estudio experimentales en humanos, habitualmente se ha administrado la MDMA a dosis entre 75-150 mg (1-2 mg/kg) (Farré, 2011; 2015 b; Vogels, 2009).

Las pastillas del mercado ilegal contienen de promedio 50-100 mg, aunque hay algunas con menos contenido y excepcionalmente otras con dosis de hasta 150-200 mg. Según los análisis realizados por Energy Control en 2014, en el caso del éxtasis vendido en formato comprimido la adulteración disminuyó respecto al año anterior. El porcentaje de pastillas que no contenían MDMA sigue siendo relevante (21%) aunque también ha disminuido si se compara con el de años anteriores. La dosis de éxtasis contenida en los comprimidos ha ido aumentando. La dosis media de éxtasis del año 2014 fue de 114 mg, conteniendo el 61% de las pastillas analizadas más de 100 mg. En el caso de polvo, la pureza de la MDMA ha sido elevada. El valor medio detectado en el año 2014 ha sido del 74%. Si comparamos este valor con los obtenidos en años anteriores, observamos que el valor de pureza en la MDMA en formato cristal se mantiene bastante estable, entre el 71 y el 78% (EMCDDA, 2015; Farré 2011; 2015 a).

En las descripciones de los participantes en estudios de investigación y consumidores recreativos, sus efectos se inician a la media hora de la ingesta, son máximos a las 1-2 horas y van desapareciendo progresivamente en 4 horas, quedando entonces sólo unos efectos residuales.

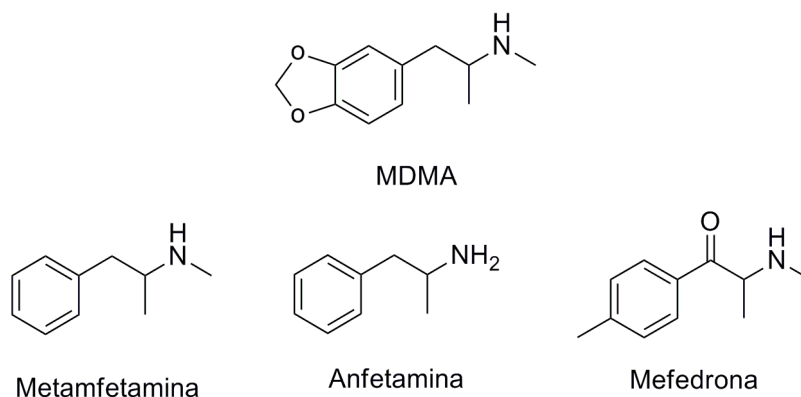
Las dosis empleadas en ensayos clínicos de psicoterapia oscilan entre 75-150 mg (Bouso, 2008), en ciertos casos con una redosificación de entre 50-75 mg pasadas las 2 horas y en otros estudios con dosis bajas de 25 mg suplementadas con dosis de 12.5 mg llegando hasta 62.5 mg como dosis suplementaria tras una dosis inicial de 125 mg (Mitchofer, 2011; 2013; Ohegen, 2013).

1.3.3 Estructura química

El nombre sistemático de la mefedrona otorgado por la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) es 3,4-metilendioximetanfetamina. La fórmula molecular y la masa son $C_{11}H_{15}NO_2$ y 193.25g/mol, respectivamente (PubChem, 2016). El número CAS de la base es 42542-10-9.

La MDMA, como ya se ha comentado anteriormente, posee una estructura feniletilamina común a otros derivados anfetamínicos que presenta como peculiaridad un grupo metilo asociado al grupo benceno y un grupo metilo acoplado al carbono alfa del grupo etilamina (Figura 1.3.5).

Figura 1.3.5. Estructura química de la mefedrona, catinona, anfetamina, metanfetamina, y metilendioximetanfetamina (MDMA).



La MDMA al igual que la mefedrona posee un centro quiral con dos enantiómeros: (S)-MDMA y (R)-MDMA. El enantiómero S es la forma más activa (Green, 2003; Pizarro, 2004; Steuer, 2016).

1.3.4 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la MDMA y derivados es similar al de la anfetamina, actúan liberando NA, DA y 5-HT al espacio sináptico. La MDMA es más activa en la transmisión serotoninérgica que en la dopaminérgica y adrenérgica. En todo caso ni la una ni la otra son del todo selectivas (Green, 2003; White, 1996).

Parece ser que las anfetaminas y drogas de síntesis son capaces de invertir el flujo de los transportadores SERT y DAT y el VMAT-2, otro sistema transportador vesicular y el de recaptación, de manera que se vacía el contenido vesicular al citoplasma y después se libera de allí a la sinapsis, produciendo por ello una liberación de monoaminas. Un esquema de estas proteínas puede verse en el capítulo de mefedrona (capítulo mefedrona, ver apartado 3.3).

Como ambos tipos de sustancias parece que penetran en la neurona mediante los mencionados transportadores de membrana pueden interferir en la recaptación y por ello actúan como inhibidores de la misma. La MDMA se une principalmente al transportador SERT frente al DAT. A pesar de la relativa selectividad al DAT, la cantidad total de DA liberada por la MDMA es superior a la de 5-HT, al existir más neuronas dopaminérgicas que serotoninérgicas (Green, 2003; 2012; 2014; O'Brien, 2011; Ayesta, 2014).

Como se ha comentado en el capítulo de mefedrona, en cuanto a su capacidad liberadora de monoaminas, en la tabla siguiente (Tabla 1.3.2) se puede observar que la mefedrona es más activa para liberar DA y NE que 5-HT, pero en menor grado que la anfetamina, mientras que la MDMA es más activa para liberar 5-HT y DA. El perfil de liberación de monoaminas de la mefedrona es similar al de la MDMA, con cocientes de DAT/SERT y NET/DAT aproximadamente de 1 (Baumann, 2012). Estos resultados son similares a los obtenidos en

otros estudios con EC₅₀ DAT y SERT de 467 nM y 558 nM (Hadlock 2011) y de 375 nM y 598 nM (Simmler, 2013).

	EC ₅₀ (nM, media±DE)		
	Liberación DA	Liberación NE	Liberación 5-HT
Mefedrona	51±5	58±11	122±10
MDMA	42±2	53±7	39±5
Anfetamina	5.8±0.4	6.6±0.7	698±71

EC₅₀: concentración efectiva media.

Tabla 1.3.2. Efectos en la liberación de DAT, NET y SERT en los sinaptosomas (tomados de Baumann, 2012).

Respecto a la inhibición de la recaptación de monoaminas (López-Arnau, 2012; Martínez-Clemente, 2012; Simmler, 2013) en la tabla siguiente (Tabla 1.3.3) puede observarse que la mefedrona prácticamente no es selectiva (5-HT>NE>DA), a diferencia de la MDMA que es más selectiva para el 5-HT y la anfetamina para la NE y DA.

	IC ₅₀ (nM, media ± DE)		
	Recaptación DAT	Recaptación NET	Recaptación SERT
Mefedrona	762±79	487±66	422±26
MDMA	1009±39	450±30	39±5
Anfetamina	93±17	67±16	3418±314
Cocaína	211±19	292±34	313±17

IC₅₀: concentración inhibitoria.

Tabla 1.3.3. Efectos en la recaptación de DAT, NET y SERT en los sinaptosomas (tomados de Baumann, 2012).

Respecto a SERT, su gen (SLC6A4) está localizado en el cromosoma 17q11.1-q12. Al igual que todos los genes, posee una región promotora

que regula su expresión. En este caso esta región presenta un polimorfismo denominado 5-HTTLPR (5-HTT linked polymorphic region) compuesta por 16 elementos repetitivos. El polimorfismo consiste en una inserción/delección de 44 pb determinando dos variantes alélicas, un alelo corto (s) con 14 repeticiones y un alelo largo (l) con 16 repeticiones. El alelo corto está asociado a una funcionalidad y cantidad de transportador reducida, a diferencia del alelo largo. Los individuos con trastornos afectivos que son homocigotos para la variante larga (l/l) muestran una mejor respuesta al tratamiento con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) que los individuos que presentan uno o dos alelos cortos (l/s, o s/s). Los efectos de dichos fármacos a largo plazo inducen cambios en la expresión del transportador en plaquetas, a su vez regulados por el polimorfismo 5-HTTLPR de dicha proteína. En otro estudio, midieron el funcionamiento de 5-HTT en linfocitos de pacientes depresivos antes y después del tratamiento como una medida de la eficacia terapéutica (Green, 2003; 2012; 2014; Yubero, 2015).

No se conoce en humanos si tras la administración de MDMA incrementan las concentraciones cerebrales de DA y 5-HT.

La MDMA además inhibe la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa que es el paso limitante de la síntesis de 5-HT. De esta manera, la MDMA provoca una liberación muy importante de 5-HT, impide su recaptación y produce rápidamente un agotamiento de las reservas vesiculares que se agrava por la disminución de su síntesis. El resultado es un aumento inicial de la 5-HT que se acompaña de una disminución tras unas 2-4 horas y que persiste durante más de 24 horas. La administración en animales a dosis altas o repetidas produce una reducción en la concentración de 5-HT, de su metabolito, el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), de la triptófano-hidroxilasa y de la densidad de los lugares de recaptación de 5-HT en los terminales

serotonérgicos. Se ha podido demostrar una alteración de los axones en las neuronas serotonérgicas mostrando un empobrecimiento muy importante en algunas áreas cerebrales. Estas lesiones parecen reversibles, pero los axones regenerados son estructuralmente anómalos, aunque no está claro que se corresponda con un déficit funcional (Green, 2003; 2012; 2014).

Además la MDMA se une a varios tipos de receptores como los 5-HT₂, α -2-adrenérgicos, M₁ muscarínicos, e histamínicos H₁ y con menor afinidad con los M₂ muscarínicos, α -1-adrenérgicos, β -adrenérgicos y receptores 5-HT₁. No tiene actividad sobre los dopaminérgicos D₁ y D₂, receptores opiáceos y benzodiacepinas. Además tienen cierta actividad como inhibidores de la monoamino oxidasa A (IMAO-A) (Fischer, 2000; Green, 2003; 2012; 2014).

1.3.5 Efectos farmacológicos

Es este apartado sólo se mencionarán los efectos en humanos de la MDMA.

Como ocurre con la mayoría de drogas de abuso, los efectos farmacológicos son una combinación de aquellos relacionados con su potencial de abuso y, por ello, deseados por los consumidores en el contexto del uso recreativo y, de los que resultan indeseados o molestos, que podrían formar parte de las manifestaciones típicas del cuadro de intoxicación aguda. Tras una dosis única de MDMA de 75-100 mg, los efectos se inician a los 30-45 minutos, son máximos en 1-2 horas y persisten hasta 4-6 horas (Camí, 2000; Farré, 2004; 2007; 2015 b; Kirkpatrick, 2014; Mas, 1999; Pardo-Lozano, 2012; Peiró, 2013).

Los principales efectos subjetivos de la MDMA (y otras anfetaminas) son una sensación de euforia, bienestar, psicoestimulación, energía, extroversión, locuacidad, hiperactividad y disminución del apetito, de la fatiga y del sueño. La MDMA puede afectar la memoria (Bosker, 2010; 2012; de Sousa, 2014; Kuypers, 2008; 2011, 2013; 2014). Mientras que la anfetamina mejora levemente el rendimiento psicomotor, la MDMA no provoca este efecto, aunque los resultados son variables (Kuypers, 2006; 2007; 2008; 2011; Ramaekers, 2006; 2012; Stough, 2012). La MDMA y derivados inducen un estado emocional positivo, agradable, que se caracteriza por un aumento de la empatía, de la capacidad de intimar con los demás y de la sensualidad (efectos empatógenos o entactógenos) sin ser sustancias afrodisíacas (Carhart-Harris, 2014; Bedi, 2009; Kamilar-Britt, 2015; Kirkpatrick, 2012; 2015). Aparece una hipersensibilidad sensorial (frecuentemente táctil), alteraciones de la intensidad y brillo de los colores, alteraciones de la percepción subjetiva del tiempo y mayor agudeza visual y auditiva, pero no produce alucinaciones, característica que la diferencia de las metoxianfetaminas, las cuales son alucinógenas a dosis habituales (Brunt, 2012; Camí, 2000; 2003; de la Torre, 2000 a; 2004 a; Farré, 2004; 2007; 2015 b, Kirkpatrick, 2014; Mas, 1999; Pardo-Lozano, 2012; Parrott, 2011; 2013 a; Peiró, 2013; van Wel, 2012).

Como otras anfetaminas, la MDMA incrementa la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y puede aumentar la temperatura corporal y el diámetro pupilar, pudiendo ocasionar visión borrosa y mayor sensibilidad a la luz (Camí, 2000; 2003; de la Torre, 2000 a; 2004 a; Docherty, 2010; Farré, 2004; 2007; 2015 b; Kirkpatrick, 2014; Mas, 1999; Pardo-Lozano, 2012; Parrott, 2012; 2013 a; Peiró, 2013). También se puede provocar sequedad de boca, sensación de sed, sudoración, sensación de frío inicial y después calor, temblor y tensión

muscular y mandibular (trismo) y movimientos masticatorios o rechinar de dientes (bruxismo). Estos efectos son considerados como indeseables por los consumidores (Farré, 2015 a; Green, 2013).

Entre los efectos hormonales, destacan un incremento en la liberación de ACTH, cortisol y prolactina, y un aumento de la secreción de hormona antidiurética. También aumenta la oxitocina, se ha sugerido que en parte su efecto prosocial podría darse por esta elevación, aunque los resultados son contradictorios (Henry, 1988; Kirkpatrick, 2015; Kuypers, 2014; Mas, 1999; Parrott, 2007; 2009; 2013 b; Wolf, 2012).

A nivel inmunológico, produce una reducción de linfocitos CD4 y un aumento de células asesinas naturales (natural killer). También produce un cambio de las citocinas de Th1, reduciendo así la interleucina (IL) 2 y el interferón, a las citocinas de Th2, con lo que aumenta la IL-4 y IL-10 (de la Torre, 2000 a; 2004 a; Pacifici, 2001).

En general, si el consumo ha sido elevado o intenso, aparece una sensación de agotamiento y estado de ánimo bajo (“bajón o crash”) al desaparecer los efectos o al día siguiente, que puede durar 2-3 días (Farré, 2015; Green, 2003). Los efectos son discretamente mayores en mujeres, siendo más frecuentes los síntomas negativos (Liechti, 2001; Pardo-Lozano, 2013).

1.3.6 Farmacocinética y metabolismo

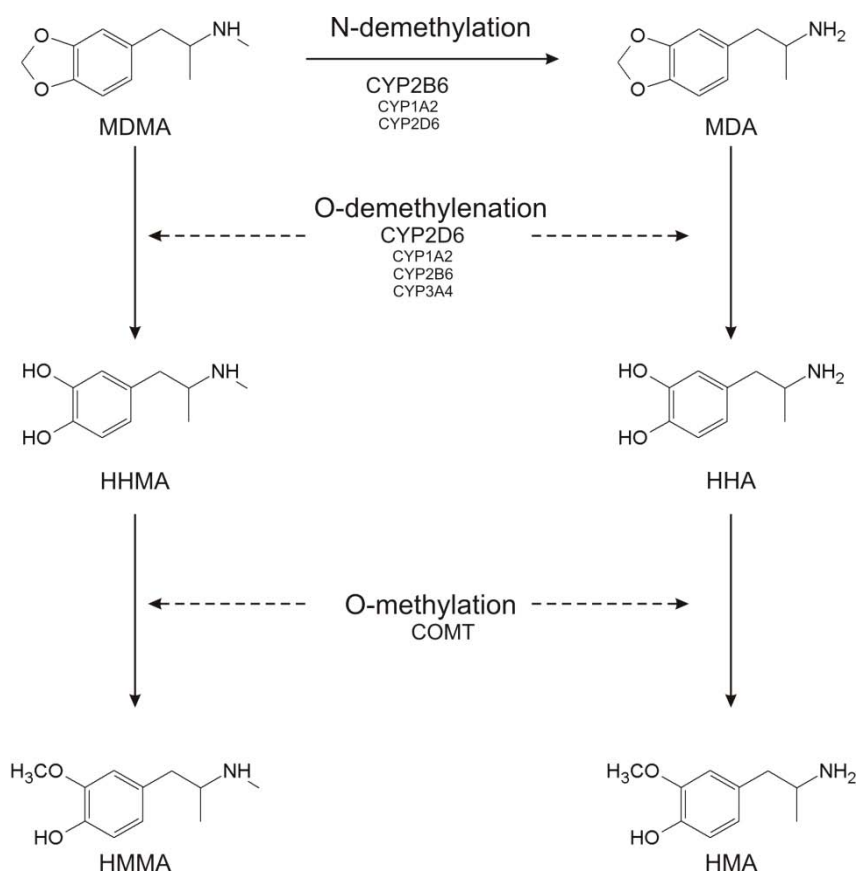
Los primeros datos farmacocinéticos experimentales publicados corresponden a los obtenidos en el ensayo clínico realizado en el IMIM en el que se administró MDMA a dosis única. Para la MDMA la T_{max}

observó a las 2 horas postadministración (n=8) para las dos dosis ensayadas (75 y 125 mg). Las concentraciones plasmáticas disminuyeron siguiendo un modelo monoexponencial. La $T_{1/2}$ fue de 7,9 y 8,7 horas tras la administración de 75 y 125 mg, respectivamente. En cuanto a la MDA, las concentraciones plasmáticas aparecieron progresivamente tras la administración de MDMA. Las C_{max} fueron de 13.7 y 7.8 ng/ml para las dosis de MDMA de 125 y 75 mg, respectivamente y aparecieron entre las 5 y 7 horas postadministración de la MDMA. La constante de formación de MDA fue estimada, para ambas dosis en 0,75-1 hora. La $T_{1/2}$ de la MDA osciló entre 16 y 28 horas (Mas, 1999).

Se ha sugerido la existencia de una cinética no lineal para la MDMA a partir de una cierta dosis administrada (de la Torre, 2000). Así, los resultados farmacocinéticos de la fase piloto del estudio de administración de MDMA a dosis única objetivaron un incremento desproporcionado de los parámetros farmacocinéticos [área bajo la curva (AUC) y C_{max}] en el intervalo de dosis administradas (50-100-125-150 mg (de la Torre, 2000; 2004; Mas, 1999). Esto se debe a que la MDMA es un autoinhibidor de su metabolismo al unirse de forma irreversible al CYP2D6 (de la Torre, 2000; 2004; 2005; 2012; 2013; Heydari, 2004; Mas, 1999; O'Mathuna, 2008; Yang, 2006; Yubero-Lahoz, 2011). Estos resultados se han confirmado por otros autores administrando dosis entre 75 mg y 150 mg de promedio (Concheiro, 2014; Hartmann, 2014; Kolbrich, 2008). La MDMA inhibe levemente el CYP1A2 (Yubero-Lahoz, 2012).

En la figura siguiente (Figura 1.3.6) se muestran las principales vías metabólicas de la MDMA en humanos (de la Torre, 2000; 2012; 2013; Kreth, 2000).

Figura 1.3.6. Principales vías metabólicas de la MDMA.



La demetilación a dihidroximetanfetamina (HHMA) se produce en un 40-60% por la acción del isoenzima 2D6 del citocromo P-450 hepático (CYP2D6) y el resto probablemente por el CYP3A4 y CYP1A2 (Tucker, 1994; de la Torre, 2000 b; 2004 a). Se conoce que en la raza caucásica existe entre un 5-10% de individuos que presenta una deficiencia completa de este sistema metabolizador CYP2D6 (metabolizadores lentos) y un porcentaje similar que lo sobreexpresan (metabolizadores ultrarápidos). En el primer caso, la deficiencia incrementa las concentraciones de MDMA, como se observa en metabolizadores

lentos e intermedios (de la Torre, 2005). La relevancia de este rasgo genético en los casos de intoxicaciones es desconocida (de la Torre, 2004, 2012, 2013). Después se metaboliza por la catecol-Ometiltransferasa (COMT) a hidroximetoximetanfetamina (HMMA). También puede transformarse en MDA y por la acción del CYP2D6 y la COMT en dihidroxianfetamina (HHA) y hidroximetoxianfetamina (HMA). Como se ha comentado en el apartado anterior la MDMA autoinhibe el CYP2D6 (de la Torre, 2000 b; 2004 a; 2005; 2012; 2013; Haufroid, 2015; Heydari, 2004; Mas, 1999; O'Mathuna, 2008; Yang, 2006; Yubero-Lahoz, 2011).

También la COMT presenta polimorfismos genéticos. Así un 50% de los individuos caucásicos son metabolizadores intermedios, un 25% lentos y el otro 25% ultrarrápidos. De nuevo los lentos podrían tener dificultades en metabolizar la MDMA. Tampoco se conoce la relevancia clínica de este polimorfismo (de la Torre, 2012; 2013; Pardo-Lozano, 2012).

En orina las concentraciones de MDMA, HHMA y HMMA son similares y mucho mayores que las de MDA, HHA y HMA. Es posible que la HHMA, que posee una estructura similar a las catecolaminas tenga cierta actividad biológica. Recientemente se ha descrito que la HMMA puede producir liberación de vasopresina "in vitro". La farmacocinética de la MDMA parece ser estereoeselectiva, de forma que las concentraciones plasmáticas del isómero R-MDMA son muy superiores a las del S-MDMA en una proporción de 2:1 aproximadamente (Pizarro, 2002, Steuer, 2016).

Como ya se ha comentado, existe una farmacocinética no lineal para la MDMA, es decir que las concentraciones plasmáticas no son proporcionales a la dosis administrada, existiendo una tendencia a la acumulación a dosis altas. Esto se debe a que la MDMA o alguno de

sus metabolitos actúan como inhibidores enzimáticos del CYP2D6 (de la Torre, 2000 b; Yang, 2006). Se inhibiría por ello de forma parcial la biotransformación de MDMA a HHMA y HMMA, y se demuestra al administrar dos dosis consecutivas de MDMA. La primera impide la formación de HHMA y HMMA tras la segunda dosis y además aumentan las concentraciones de MDMA de forma desproporcionada entre un 15-30% (Farré, 2004; 2015 b; Peiró, 2013). Se sabe que otros inhibidores del CYP2D6 (paroxetina o fluoxetina por ejemplo) modifican el metabolismo de la MDMA (Farré, 2007; Segura, 2005), pero la propia MDMA modifica a su vez el metabolismo de otros sustratos de esta isoenzima (O'Mathuna, 2008).

La MDMA alcanza concentraciones elevadas, mayores que las plasmáticas, en saliva y sudor. Estos fluidos pueden ser de utilidad para el diagnóstico de la intoxicación aguda como alternativa a la sangre u orina (de la Torre, 2004 a, Navarro, 2001; Pichini, 2002; 2003; Samyn, 2002).

1.3.7 Efectos indeseables en humano

Los efectos indeseables a corto plazo son una exageración de los farmacológicos o un cuadro de intoxicación aguda (ver más adelante). Entre las reacciones adversas a largo plazo del consumo de anfetaminas y MDMA se encuentra la hipertensión pulmonar y la cardiotoxicidad. En el corazón pueden provocar miocardiopatía dilatada y alteraciones valvulares, además de afectar al endotelio arterial, favoreciendo la arteriosclerosis. También, está descrito lesiones de vasculitis arterial en diversos órganos (Comisión Clínica Plan Nacional sobre Drogas, 2011; Farré, 2006; 2011; 2015 a; Galicia, 2010; Jang, 2015).

El uso continuado de anfetaminas puede producir un trastorno por consumo de la sustancia (adicción). Las anfetaminas también pueden inducir otros trastornos mentales (delirium, psicosis, ansiedad, trastorno del estado de ánimo, sexuales y del sueño) (Alciati, 1999). También se ha descrito un síndrome de abstinencia que cursa con fatiga, sueños vívidos o desagradables, insomnio o hipersomnias, aumento del apetito y retraso o agitación psicomotora. No existe un tratamiento específico para tratar la dependencia/adicción (trastorno por consumo de sustancias) o aliviar la abstinencia. En el caso de la MDMA no se ha definido de forma clara ni trastorno por consumo (adicción) ni abstinencia, aunque hay casos descritos. La mayor parte de sujetos abandonan progresivamente el consumo de forma espontánea (Farré, 2015 a; Green, 2014).

Pero el apartado más polémico asociado al uso de MDMA y de la metanfetamina ha sido la neurotoxicidad. Así, en animales de experimentación, la administración de dosis repetidas y/o elevadas de estas sustancias provocan una alteración en los axones de las neuronas serotoninérgicas (MDMA y derivados) o dopaminérgicas (metanfetamina). Se ha probado que, cuando la MDMA se administra en animales por vía oral o parenteral, se observan cambios sugestivos de neurotoxicidad, mientras que no aparecen cuando se administra por vía intracerebral. Esto hace pensar que los responsables de los efectos tóxicos serían algunos de los metabolitos de la MDMA, formados en el hígado con estructura catecol o quinonas altamente reactivas que generarían radicales libres que, después, se conjugan con glutatión para formar aductos tioéter derivados de la acetilcisteína y N-metil-alfa-metildopaquinona. Posiblemente, estas serían las especies-productos tóxicas (Green, 2003; 2012; 2013; Perfetti, 2009).

En humanos, hay evidencia de que si la MDMA se toma a dosis altas o durante periodos prolongados puede provocar disminución de las funciones cognitivas (memoria), una mayor impulsividad o violencia y un incremento de la incidencia de problemas psiquiátricos (depresión) (Cuyás, 2011; de Solá, 2008 a; 2008 b; Fagundo, 2010; Martín-Santos, 2010). Los cambios sugestivos de neurotoxicidad en humanos son una reducción de la densidad del transportador de serotonina o SERT (estudios de neuroimagen: tomografía de emisión de positrones o PET), la disminución de la concentración de serotonina y su metabolito en el líquido cefalorraquídeo, una respuesta alterada a la administración de agonistas serotoninérgicos, la reducción de la captación cerebral de glucosa, una alteración leve de algunos componentes de la memoria (trabajo, atención), una mayor tendencia a padecer psicopatología y trastornos psiquiátricos y, la alteración de la secreción de prolactina y del cortisol. Tras un año sin consumo, se ha observado una normalización de la densidad del SERT y una mejoría de la secreción de cortisol, pero persiste la alteración de la prolactina y la afectación de la memoria. Estudios muy recientes, han demostrado que grandes consumidores presentan una disminución de la densidad del SERT que, cuando no se consume la sustancia durante 4 meses, se normaliza a los valores de los sujetos no consumidores (Farré, 2015 a; Green, 2003; 2012; 2013; Mueller, 2016).

Aunque los trabajos en animales son concluyentes, es difícil su extrapolación en humanos (de la Torre, 2004; Green, 2012). La mayoría de trabajos son estudios transversales en los que los sujetos consumen MDMA y otras drogas. No existen estudios publicados de seguimiento. En algunos estudios, se ha demostrado que el cannabis podría ser, en parte, responsable de los hallazgos clínicos, ya que sujetos que únicamente consumen cannabis presentan cambios

similares en memoria. La mayoría de consumidores de MDMA también fuman cannabis y por ello, se hace difícil separar la causalidad asociada a ambas drogas. En comparación con los monos, en los pocos estudios realizados con ex-consumidores, la densidad de SERT es normal, lo que indica, de forma indirecta, una cierta integridad del sistema serotoninérgico. En este momento, puede afirmarse que los consumidores activos de MDMA presentan algunas alteraciones sugestivas de afectación neuronal (memoria, psicopatología, densidad de SERT) pero que se revierten, en parte, al abandonar el consumo. En todo caso se necesita más investigación para poder responder a las cuestiones pendientes de resolver (Farré, 2015 a; Green, 2003; 2012; 2013; Mueller, 2016).

1.3.8 Intoxicación aguda en humanos

Al tratarse de una sustancia ilegal, el consumidor nunca sabe exactamente lo que ha tomado y por ello, son posibles intoxicaciones graves e incluso mortales al ingerir pastillas que contienen sustancias diferentes al éxtasis, por ejemplo, PMA, mcPP o dextrometorfano (Bossong, 2010). Como se ha comentado, debe recordarse la elevada frecuencia de policonsumo y las interacciones indeseables entre drogas que esto conlleva. La presencia de alcohol empeora el pronóstico al interactuar ambas sustancias (Dummont, 2008; 2010 a; 2010 b; Hernandez-Lopez, 2002).

La MDMA y derivados, por su acción serotoninérgica pueden interactuar con otras sustancias que compartan esta actividad y producir un síndrome serotoninérgico, que ya se ha descrito con la combinación de IMAO y MDMA. También se han descrito casos muy

graves por interacción con otros sustratos del CYP2D6 (Barry, 1997; Harrington, 1999; Haufroid, 2015; Papaseit, 2012; Pilgrim, 2011; 2012; Smilkstein, 1987; Vuori, 2003).

Para la MDMA, la dosis habitual por pastilla son 80 mg. Las dosis tóxicas o potencialmente mortales, no están establecidas. Hay descripciones de muertes entre 1 y 15 comprimidos.

Muchos de los síntomas de la intoxicación son una exageración de los efectos farmacológicos. Los signos más comunes se deben a la sobreestimulación simpática, que incluye hipertensión, taquicardia, midriasis, sudoración, sequedad de boca, náuseas y vómitos. Además, presentan hipertermia, temblor, agarrotamiento y movimientos anormales de la mandíbula, tensión muscular, bruxismo y nistagmo horizontal. Entre los síntomas psiquiátricos, están la agitación, inquietud, agresividad, ansiedad, crisis de angustia (pánico), insomnio, comportamiento estereotipado, ilusiones, psicosis de tipo paranoide y delirio (Halpern, 2011; James, 2011; Liechti, 2005).

Entre los efectos potencialmente mortales se encuentran la hipertermia, la hemorragia subaracnoidea o intracraneal, el infarto cerebral, la trombosis del seno venoso cerebral (probablemente secundarios a la hipertensión aguda y la deshidratación producida por el consumo de la sustancia), la hepatitis aguda fulminante, alteraciones cardiovasculares como arritmias, asistolias y colapso cardiovascular, la coagulación intravascular diseminada, rhabdomiólisis, hiponatremia por secreción inadecuada de ADH, convulsiones y coma. También se ha descrito síndrome serotoninérgico y síndrome neuroléptico maligno (Quasim, 2001; Auer, 2002; Caballero, 2002; Budisavljevic, 2003; Lee, 2003; Mortelmans, 2005; Rosenson, 2007; Sano, 2009; Turillaci, 2010; Aitchison, 2012; Eldehni, 2010; Armenian,

2012; Montastruc, 2012; Ghatol, 2012; van Dijken, 2013; Davies, 2014; Vadke, 2014; Nadkarni, 2014; Maharaj, 2015).

La hipertermia o golpe de calor se caracteriza por un aumento de la temperatura corporal acompañado de taquicardia, hipotensión y colapso cardiocirculatorio, convulsiones, hemorragia cerebral, coagulación intravascular diseminada, rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. Es una complicación infrecuente pero muy grave que puede llevar a la muerte en pocas horas. Las circunstancias del consumo (ejercicio, aglomeraciones, deshidratación) pueden facilitar este cuadro.

En cuanto al tratamiento, no existe tratamiento farmacológico específico o antídoto para la intoxicación por uso de MDMA o de anfetaminas, por lo que se tratarán de forma sintomática y medidas generales de soporte (Auer, 2002; Baumann, 2009; Farré, 2011; 2015 b; Jang, 2015; Maurer, 2000).

1.3.9 Posibles aplicaciones terapéuticas

En los años 70-80 del siglo XX, algunos psicólogos norteamericanos iniciaron estudios con MDMA en el campo de la psicoterapia. Estos estudios se cancelaron en el momento en que incluyeron la sustancia en la lista I de sustancias prohibidas (aquellas con elevado potencial de abuso y carentes de utilidad médica). Esta intervención desató gran polémica entre los organismos restrictivos y los psicoterapeutas, hasta que en 1988 quedó definitivamente prohibido el consumo terapéutico y recreativo de la MDMA (Downing, 1986; Liester, 1992).

Hasta mediados de los años noventa del pasado siglo no se pudieron realizar estudios con MDMA. Desde ese momento se autorizaron en varios países ensayos clínicos de farmacología humana de la MDMA (Estados Unidos [EEUU], previa autorización de la Agencia de Alimentos y Medicamentos [Food and Drug Administration o FDA en siglas inglesas], Suiza, Gran Bretaña, Holanda y España).

Desde finales de los años noventa y hasta la actualidad se han llevado a cabo ensayos clínicos terapéuticos exploratorio en pacientes con síndrome de estrés postraumático (PTSD en siglas inglesas) que no responden a terapias habituales. Estos estudios están en marcha o se han finalizado en los EEUU (previa autorización de la FDA), Suiza, Israel, Jordania y Canadá. Coincide todo ello con un redescubrimiento de las posibles efectos terapéuticos de las drogas de abuso y especialmente los alucinógenos (Baumeister, 2014; Nutt, 2015; Sessa, 2015).

El primer estudio controlado fue un ensayo piloto en España, previa autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (Bouso, 2008). La posible eficacia de la MDMA como posible herramienta terapéutica queda confirmada en los resultados del primer estudio completo, donde se muestra una efectividad del 83% para los que realizaron la terapia con MDMA frente al 25% que realizaron la misma terapia con placebo. No se han descrito eventos adversos, aumento significativo de presión arterial, ni efectos neurocognitivos de relevancia clínica en ningún caso, concluyendo que puede tratarse de una terapia efectiva alternativa para casos en los que otro tipo de terapias no funcionan (Mithoefer, 2011). Recientemente se ha publicado los resultados del seguimiento de estos pacientes que confirman la efectividad y seguridad a largo plazo de la terapia con MDMA para el stress post-traumático

(Mithoefer, 2013). En un tercer estudio que incluyó 12 paciente, estos manifestaron una mejoría sintomática (Oheen, 2013). La Asociación Multidisciplinaria de Estudios Psicodélicos (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies o MAPS en siglas inglesas) ha sido la promotora de los estudios antes citados con la intención de registrar la MDMA como terapia asistida en sesiones de psicoterapia en el PTSD. Además se están realizando ensayos clínicos exploratorios en la fobia social en autistas adultos y ansiedad asociada a enfermedad terminal por cáncer (Sessa, 2015; Danforth, 2016; DEA, 2016).

HIPÓTESIS

2 HIPÓTESIS

1. La administración en humanos de la mefedrona producirá efectos fisiológicos y subjetivos de tipo psicoestimulante. La mefedrona presentará un elevado potencial de abuso.
2. La farmacocinética de la mefedrona en humanos mostrará una absorción rápida por vía oral y una rápida semivida de eliminación.
3. La mefedrona producirá unos efectos farmacológicos similares a la MDMA aunque con un inicio más rápido y de menor duración. La semivida de eliminación de la mefedrona será menor que la de MDMA.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

1. Evaluar los efectos farmacológicos agudos de la mefedrona en humanos y conocer su potencial de abuso relativo.
2. Determinar los parámetros farmacocinéticos básicos de la mefedrona en humanos.
3. Comparar los efectos farmacológicos y la farmacocinética de la mefedrona con la MDMA.

MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

La presente memoria se enmarca en un proyecto financiado por el Instituto Carlos III-Fondo de Investigación Sanitaria (ISCIII-FIS) titulado “Potencial de abuso y farmacología humana de la mefedrona: una droga de diseño emergente” (expediente número PI11/01961), cuyo investigador principal es el Dr. Magí Farré Albaladejo director de esta Tesis doctoral.

Este proyecto de investigación se constituyó inicialmente como tres estudios. El primero de ellos, objeto de esta Tesis doctoral pretendía evaluar la Farmacología humana de la mefedrona y su potencial de abuso. El protocolo correspondiente a este estudio titulado “Potencial de abuso y farmacología humana de la mefedrona (4-MMC, 4-metilmetcatinona)” fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc de Salut Marc (CEIC Parc de Salut Mar) y registrado en Clinicaltrials.gov (NCT02232789). Al tratarse de una droga de abuso obtenida por decomiso policial, no se solicitó la autorización a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) al ser considerado un estudio que no puede clasificarse como ensayo clínico de medicamentos según la Directiva Europea de ensayos clínicos 2001/20/CE (traspuesta al Real Decreto 223/2004; Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 [versión núm.6, de mayo 2008]).

El estudio se realizó en la Unidad de Ensayos Clínicos del Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM) por el Grupo de Investigación Clínica en Farmacología Humana y Neurociencias y la participación del Grupo de Investigación en Adicción. Todos los procedimientos del estudio se llevaron a cabo de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica respetando en todo momento los principios éticos para investigaciones médicas en seres humanos de

la Declaración de Helsinki y la Ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal.

4.1 **Diseño del estudio**

Se diseñó un ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo (comparador neutro) y/o MDMA (comparador activo). Este constaba de un estudio piloto y un estudio definitivo.

La mefedrona y la MDMA para ambos estudios (piloto y definitivo) fueron preparadas, bajo supervisión en cápsulas de idéntico aspecto (forma, tamaño, peso, color y sabor) en la Unidad de Investigación, para conseguir un enmascaramiento completo (doble ciego). Previamente, dado que ambas sustancias se obtuvieron de partidas de decomisos policiales, se analizó su pureza.

Ambos estudios tuvieron una metodología similar, la única diferencia entre ellos fue la dosis de mefedrona administrada y la inclusión de un/dos comparadores.

4.1.1 Estudio piloto

La realización de un estudio piloto, previo al estudio definitivo se diseñó para definir *a priori* la dosis más apropiada de mefedrona para los estudios siguientes.

Se seleccionaron cuatro grupos de voluntarios sanos (cohorte 1 de tres sujetos, cohorte 2 de tres sujetos, cohorte 3 de tres sujetos y cohorte 4 de cuatro sujetos, respectivamente). En el estudio piloto, a diferencia del estudio definitivo, cada voluntario recibió dos dosis

distintas de mefedrona, placebo.y/o MDMA, según la cohorte. En el caso de la mefedrona, se prepararon cápsulas de 50 mg y 200 mg de mefedrona, que se administrarán según la cohorte a estudio. Para la MDMA, cada cápsula contenía 100 mg de MDMA. Las condiciones de tratamiento del estudio piloto fueron las mostradas en la siguiente tabla (Tabla 4.1).

Estudio piloto (N=12)	
Cohorte 1 (N=3)	Mefedrona 50 mg, Mefedrona 100 mg, Placebo
Cohorte 2 (N=3)	Mefedrona 150 mg, Mefedrona 200 mg, Placebo
Cohorte 3 (N=3)	Mefedrona 150 mg, Mefedrona 200 mg, MDMA 100 mg
Cohorte 4 (N=4)	Mefedrona 200 mg, MDMA 100 mg, Placebo

N: número de sujetos.

Tabla 4.1. Condiciones de tratamiento del estudio piloto.

La metodología fue idéntica a la del estudio definitivo y se describe detalladamente en el apartado 4.2.

El resultado del estudio piloto permitió por tanto ajustar el diseño del estudio definitivo y conocer la tolerabilidad a mefedrona. Se seleccionó la dosis de 200 mg que produjo efectos similares en intensidad a los de la MDMA y sin inconvenientes de seguridad. No se sobrepasó la dosis de 200 mg dado que en dos de los sujetos con esta dosis se observaron respuestas cardiovasculares intensas aunque asintomáticas clínicamente y se decidió que esta dosis era adecuada a los objetivos del estudio definitivo. Los sujetos de la cohorte 4 se incluyeron en el estudio definitivo ya que diseño, dosis y procedimientos fueron idénticos.

4.1.2 Estudio definitivo

Como ya se ha comentado, este estudio se realizó con un diseño aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo (comparador neutro) y MDMA (comparador activo). En este caso, se administro una capsula por cada una de las condiciones del estudio (Tabla 4.2).

Estudio definitivo (N=12)
Mefedrona 200 mg
MDMA 100 mg
Placebo

N: número de sujetos.

Tabla 4.2. Condiciones de tratamiento del estudio definitivo.

4.2 Sujetos

Los sujetos participantes en este estudio fueron reclutados mediante la técnica del “boca a boca” entre conocidos, la base de datos de voluntarios que han participado previamente en estudios en la unidad de Investigación o a través de la página web <http://www.estudiardrogas.imim.es/>.

Se incluyeron 12 sujetos en el estudio definitivo (cuatro de ellos de la cohorte 4 del estudio piloto). Todos los sujetos fueron debidamente informados de los estudios (oralmente y mediante la hoja de información del estudio) y firmaron el documento de consentimiento informado antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con los

mismos. Los participantes recibieron una compensación económica por su participación en el estudio.

El proceso de selección e inclusión de los voluntarios se llevo a cabo en las tres semanas anteriores al inicio de la primera sesión experimental. Inicialmente se realizó la revisión médica, que incluía historia clínica, entrevista psiquiátrica (incluyendo cuestionarios de diagnóstico psiquiátrico), electrocardiograma (ECG), detección de alcohol en aire exhalado y analítica general en sangre y orina. La analítica general constaba de un perfil bioquímico (glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, sodio, potasio, LDH, CPK, bilirrubina total y directa (sólo si la total está elevada), AST (GOT), ALT (GPT), gamma-GT (GGT), fosfatasa alcalina, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina, colesterol y triglicéridos), hemograma (hematíes, hemoglobina, hematocrito, recuento y fórmula de leucocitos), coagulación (plaquetas, PTT y TP. INR), serologías (VHB, VHC y VIH), análisis elemental de orina (pH, glucosa, cuerpos cetónicos, bilirrubina, urobilinógeno, proteínas, hematíes/hemoglobina, leucocitos y nitritos) y detección de drogas de abuso en orina.

Además se determinó a todos los sujetos el fenotipo asociado al CYP2D6 mediante la administración de dextrometorfano (30 mg). Para ello, se recogió orina durante ocho horas tras la ingesta del fármaco y se determinó si eran metabolizadores rápidos o lentos, según la relación dextrometorfano/dextrorfano (Schmid, 1985). Los sujetos posteriormente se genotiparon mediante la plataforma comercial PharmaChip de Progenika Biopharma (Derio, España).

En las siguientes tablas (Tabla 4.1 y Tabla 4.2) se enumeran los criterios de inclusión y exclusión tal y como aparecen recogidos en el protocolo y que rigieron la selección de los voluntarios.

Criterios de inclusión

- Voluntarios varones de edades comprendidas entre 18 y 45 años.
 - Historial y examen físico que demuestren no presentar trastornos orgánicos o psiquiátricos.
 - El ECG y la analítica general en sangre y orina realizados antes del ensayo deberán ser normales. Se admiten variaciones menores de los límites de normalidad, que los investigadores consideren sin significación clínica.
 - El peso de cada sujeto no excederá el 15 % del peso ideal que le corresponda según su talla y estará comprendido entre 60 y 100 Kg. Se admiten variaciones menores de los límites de normalidad, que los investigadores consideren sin significación clínica.
 - Aceptar los procedimientos del ensayo y firmar un consentimiento informado.
 - Historia de consumo recreacional de anfetaminas, éxtasis y derivados alucinógenos, mefedrona u otras catinonas y que no hayan presentado reacciones adversas agudas tras su utilización (consumo mínimo de 6 “pastillas” de anfetaminas, éxtasis y derivados alucinógenos, mefedrona u otras catinonas en toda la vida y al menos de 2 “pastillas” en el último año).
 - Criterios de normalidad en la revisión psiquiátrica (entrevista estructurada, DSM-IV).
 - Poseer cualquiera de los genotipos del citocromo CYP2D6, que resulte en el fenotipo de metabolizador intermedio/rápido/ultrarápido. Podrá utilizarse el fenotipo determinado mediante dextrometorfano (dextrometorfano/dextrorfano) o el resultado del genotipo, según los resultados.
- Si cumplen con los criterios de inclusión, pasarán a la fase de entrenamiento con los cuestionarios, pruebas de rendimiento psicomotor y procedimientos del estudio, para después iniciar la parte experimental del ensayo.
-

Tabla 4.3. Criterios de inclusión del estudio.

Criterios de exclusión

- No cumplir los criterios de inclusión.
 - Historia actual de abuso o dependencia de fármacos u otras sustancias de abuso (excepto nicotina).
 - Antecedentes de dependencia de fármacos u otras sustancias de abuso (excepto nicotina). Se permitirán antecedentes de abuso.
 - Haber padecido alguna enfermedad orgánica o cirugía mayor durante los tres meses anteriores al ensayo.
 - Antecedentes psiquiátricos individuales o de esquizofrenia en familiares de primer grado.
 - Consumo de alcohol superior a 4 unidades/día o 40 g/día.
 - Fumadores de más de 20 cigarrillos al día.
 - Ingesta regular de medicación en el mes que precede al estudio. Podrá aceptarse el tratamiento con dosis únicas de medicación sintomática en la semana previa al estudio siempre que pueda suponerse que el fármaco ingerido se ha eliminado completamente el día del estudio o el investigador principal considere que no es relevante para los resultados
 - Haber donado sangre en los últimos 3 meses.
 - Haber participado en ensayos clínicos con fármacos en las 4 semanas anteriores.
 - Antecedentes de alergia o reacciones adversas graves a medicamentos.
 - Historia de trastornos gastrointestinales, hepáticos, renales o de otro tipo que puedan hacer sospechar una alteración de la absorción, distribución, metabolismo o excreción del fármaco, o que sean sugestivos de irritación gastrointestinal por fármacos.
 - Sujetos que no sean capaces de entender la naturaleza, consecuencias del ensayo y los procedimientos que se les solicita seguir.
 - Sujetos con serología positiva a hepatitis B y/o hepatitis C y/o VIH.
-

Tabla 4.4. Criterios de exclusión del estudio.

Una vez incluidos en el estudio los voluntarios debían comprometerse a respetar una serie de normas (Tabla 4.5)

Responsabilidades de los voluntarios

- Realizar una sesión de entrenamiento antes de empezar las sesiones experimentales del estudio, con el fin de alcanzar un rendimiento estable en las pruebas de rendimiento psicomotor, y a la vez familiarizarse con los cuestionarios de efectos subjetivos.
 - Evitar toda automedicación durante el ensayo.
 - Acudir en ayunas los días de selección y de estudio.
 - Dormir 6 horas como mínimo la noche anterior a la sesión.
 - No consumir alcohol desde las 24 horas antes de cada día de sesión experimental y hasta 24 horas después del inicio de cada día del estudio.
 - No consumir bebidas ni alimentos que contengan xantinas (café, té, bebidas de cola, chocolate y cacao) desde las 24 horas antes de cada día de sesión experimental y hasta 24 horas después del inicio de cada día del estudio.
 - No consumir tabaco hasta 4/6/8 horas después de la administración del fármaco.
-

Tabla 4.5. Responsabilidades de los voluntarios.

4.3 Variables principales y secundarias

Variables principales:

- Efectos agudos de la mefedrona en la presión arterial (PA) y frecuencia cardíaca (FC).
- Efectos agudos de la mefedrona en escalas relacionadas con sensaciones subjetivas de euforia y bienestar.

Variables secundarias:

- Efectos fisiológicos.
- Efectos subjetivos y emocionales.
- Rendimiento psicomotor.
- Concentraciones de mefedrona y metabolitos en plasma.

- Concentraciones de MDMA y metabolitos en plasma.

El estudio incluía otras variables cuyos resultados no se presentan en esta memoria al no estar disponibles de forma completa o no determinados y que no afectan al objetivo principal. Estas fueron:

- Concentraciones de mefedrona, MDMA y metabolitos en orina (resultados no presentados en esta memoria).
- Concentraciones de mefedrona, MDMA y metabolitos en saliva y sudor (resultados no presentados en esta memoria).
- Concentraciones de hormonas (resultados no disponibles).
- Concentraciones de serotonina y su metabolito en sangre (resultados no presentados en esta memoria).
- Genotipado de genes relacionados con psicoestimulantes (resultados no presentados en esta memoria).
- Expresión génica en linfocitos de los genes correspondientes a SERT y DAT y otras proteínas relacionadas con los efectos de psicoestimulantes (resultados no presentados en esta memoria).
- Expresión proteica de ambos transportadores en plaquetas (resultados no presentados en esta memoria).

A continuación se describen únicamente las variables analizadas cuyos resultados forman parte de la memoria de esta Tesis doctoral.

La metodología usada en este estudio ha sido sistemáticamente empleada anteriormente en la misma Unidad de Investigación con diferentes fármacos y drogas de abuso.

4.3.1 Variables fisiológicas

Constantes vitales

Se evaluaron la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), la frecuencia cardíaca (FC), la temperatura (T) y el diámetro pupilar (DP).

Las constantes vitales (PAS, PAD, FC, y T) fueron tomadas con un monitor automático (Dinamap TM 8100-T, Critikon, Tampa, FL) todas ellas en sedestación. Los voluntarios estuvieron controlados mediante monitorización electrocardiográfica continua (Dinamap TM Plus, Critikon, Tampa, FL) durante toda la sesión (12 horas) por motivos de seguridad (Mas, 1999; Farré, 2004; 2007; Peiró, 2013; Pardo-Lozano, 2014; Farré, 2015 b).

El diámetro pupilar fue medido mediante un pupilómetro manual y mediante un pupilómetro computerizado (PRL-200, NeuroOptics, Irvine, CA, USA) bajo las mismas condiciones de luz artificial, que permitió calcular el diámetro pupilar máximo (PD max) y el diámetro pupilar mínimo (DP min) tras un estímulo luminoso (Hysek, 2012) (Material suplementario 1. Pupilómetro computerizado).

4.3.2 Variables subjetivas y emocionales

Para la evaluación de los efectos subjetivos y emocionales se emplearon cuatro cuestionarios: escalas analógicas visuales (EAV), una forma reducida del Addiction Research Center Inventory-49 item (ARCI), el cuestionario de valoración de efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso (VESSPA), y el cuestionario de

efectos alucinógenos (HRS) (los resultados del HRS no se presentan en esta memoria).

Escalas analógicas visuales (EAV)

Las EAV empleadas fueron del tipo unipolar. Estas consisten en una serie de líneas rectas de 100 mm que presentan en el extremo izquierdo la palabra NADA y en el derecho la palabra MÁXIMO (Lamas, 1994; Camí, 2000; Hernández-López, 2002; González, 2015; Farré, 2015 b). Los voluntarios evaluaban en los diferentes tiempos establecidos y marcando una línea perpendicular al trazado horizontal, su su grado de: “estimulado”; “colocado”; “algún efecto”; “buenos efectos”; “malos efectos”; “le gusta el fármaco”; “somnolencia”; “cambios en distancias”; “cambios en los colores”; “cambios en las formas”; “cambios en las luces”; “alucinaciones - visión de luces y manchas”; “alteraciones en la audición”; “alucinaciones - audición de sonidos y voces”; “mareo”; “alucinaciones - visión de cosas, animales, insectos o gente”; “confusión”; “miedo”; “depresión o tristeza”; “sensación corporal, diferente, alterada o irreal”; “entorno diferente o irreal” (Material suplementario 2. Modelo EAV).

Addiction Research Center Inventory (ARCI)

Se utilizó una versión validada en castellano de la forma reducida del Addiction Research Center Inventory (ARCI) que consta de 49 items de respuesta verdadero/falso. Este cuestionario posee cinco subescalas: ARCI-MBG (*Morphine-Benzedrine Group*, como medida de euforia), ARCI-PCAG (*Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group*, medida de sedación), ARCI-LSD (*Lysergic acid Diethylamide Scale*, medida de disforia y cambios psicotomiméticos), ARCI-BG (*Benzedrine Group*, medida de eficiencia intelectual) y ARCI-A (*Amphetamine*, escala sensible a los efectos de las anfetaminas)

(Lamas, 1994; Camí, 2000; Hernández-López, 2002; González, 2015; Farré, 2015 b) (Material suplementario 3. Modelo cuestionario ARCI).

Valoración de efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso (VESSPA)

Se utilizó un cuestionario de 36 ítems de respuesta tipo Likert (0-4). Fue desarrollado y validado por investigadores de este grupo para medir los efectos de la MDMA. Consta de seis subescalas: SA (somatización ansiosa), CP (cambios de percepción), PCS (placer y contacto social), AE (actividad y energía), y PS (síntomatología psicótica) (Farré, 2007; González, 2015) (Material suplementario 4. Modelo cuestionario VESSPA).

Cuestionario de identificación de clase farmacológica (CIF)

Al final de cada sesión se entregó a cada participante un cuestionario de identificación de clase farmacológica. El sujeto debía decidir a que se parecían los efectos del fármaco que había recibido entre las distintas posibilidades: placebo, benzodiazepinas (como: valium, diazepam, tranxilium, rohipnol), alcohol, estimulantes (como: anfetamina), drogas de diseño (como: éxtasis), cocaína, alucinógenos (como: LSD, mescalina), cannabinoides (como: marihuana, hashish), ketamina (Special K), GHB (éxtasis líquido) y otros (especificar) (Material suplementario 5. Modelo cuestionario ICF).

Rendimiento psicomotor

Las pruebas de rendimiento psicomotor constaron de una batería dos pruebas, el Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST) y el Ala de Maddox.

Test de sustitución de dígitos por símbolos (DSST)

Este test valora la atención y el reconocimiento de estímulos, la velocidad de respuesta y la coordinación visuo-motora. Se utiliza una versión informatizada de esta prueba, adaptada a un computador Apple-McIntosh. Se basa en el aparejamiento de dígitos con formas geométricas compuestas en una matriz cuadrada de 3 por 3. Se parte de una serie de aparejamientos establecida al azar que se cambia cada vez que se inicia la prueba. A lo largo de 90 minutos aparecen dígitos de forma aleatoria y la prueba consiste en teclear, en las nueve teclas del teclado numérico del ordenador, la forma geométrica correspondiente aparejada al dígito presentado. Los voluntarios realizaron varias sesiones de entrenamiento con el objeto de repetir al menos 20 veces la misma, alcanzando así un rendimiento máximo. El voluntario se daba por entrenado cuando en las últimas 5 pruebas alcanzaba un coeficiente de variación inferior al 5% (Hernández-López, 2002; Peiró, 2015; Farré, 2000; 2015 b) (Material suplementario 6. Ejemplo DSST).

Ala de Maddox

El ala de Maddox es un dispositivo sensible a los cambios de la musculatura extraocular, capaz de objetivar las heteroforias en visión cercana. Se compone de una placa negra en la que están dibujadas

una regla calibrada en el plano horizontal y una flecha vertical que se desplaza horizontalmente

Esta regla esta calibrada por el centro, con números pares a la izquierda del (2 a 22) y números impares a la derecha (del 1 al 15). La placa esta unida a unos visores por medio de un separador se fuerza la visión dissociada, de tal manera que el ojo izquierdo sólo ve la regla y el ojo derecho sólo ve la flecha. La convergencia espontánea en visión cercana hace que en la composición de la imagen la flecha se desplace sobre la regla blanca. La desviación de la regla hacia la izquierda (números pares) se denomina exoforia y es secundaria a la relajación de la musculatura extraocular, habiéndose observado tras la administración de sedantes. La desviación de la flecha a la derecha (números impares) se denomina esoforia y es secundaria a la contracción de la musculatura extraocular, habiéndose observado tras la administración de MDMA Para evitar variabilidades en las lecturas, se entrenó previamente a los voluntarios (Abanades, 2007; Camí, 2000; Farré, 2007; 2015 b) (Material suplementario 7. Ala de Maddox).

4.3.3 Variables farmacocinéticas

El análisis de las muestras fue realizado por el grupo del IMIM.

Concentraciones plasmáticas de mefedrona y metabolitos

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de mefedrona. Se utilizó un método analítico de cromatografía de gases espectrometría de masas (CG/EM) que consistió en la extracción líquido-líquido con metil tert-butil éter y posterior derivación con N-Methyl-N-(trimethylsilyl) trifluoroacetamide (MSTFA) de mefedrona. Se utilizó como estándar interno la mefedrona-D3.

Concentraciones plasmáticas de MDMA y metabolitos

Se analizaron las concentraciones plasmáticas de MDMA y sus principales metabolitos: MDA (3,4 metilendioxi-anfetamina), HMMA (4-hidroxi-3-metoximetanfetamina) y HMA (4-hidroxi-3-metoxianfetamina). Se utilizó un método de cromatografía de gases espectrometría de masas (CG/EM) validado por este Grupo de Investigación (Pizarro, 2002).

4.4 Desarrollo de las sesiones experimentales

El día de cada sesión experimental, los voluntarios acudían a primera hora de la mañana (07:45 h) en ayunas a la Unidad de Ensayos Clínicos del IMIM tras haber dormido 6 horas como mínimo. A su llegada se les realizaba un test de drogas en orina (Instant-View®) y una alcoholemia en aire espirado (etilómetro portátil Dräger®). Si el voluntario cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. A continuación se procedía a pesarlos y una vez en la cama se les colocaba un catéter intravenoso para la extracción de las muestras de sangre. Inmediatamente se procedía a iniciar la sesión experimental tal y como se indica en el siguiente esquema (Tabla 4.6). La administración se realizaba, tras finalizar las evaluaciones/procedimientos basales, aproximadamente entre las 08:15 y las 08:30 horas. Todos y cada uno de los evaluaciones/procedimientos se realizaron según se indica en la siguiente tabla (Tabla 4.6).

H	HP	HR	ES	INI	PAS	PAD	FC	T ^o	DP	AM	E	A	V	H	Y	DSST	INI	Observación
-45'										/								
-30'										/								Hormonas, 5-HT, EG/EP, Genotipo, orina Saliva, sudor
00:00h	Administración Hora __:__																	
+00:15h										/								
+00:30h										/								
+00:45h										/								
+01:00h										/								Hormonas 5-HT, saliva
+01:30h										/								Saliva, sudor
+02:00h										/								Hormonas 5-HT, EG/EP, saliva, sudor
+03:00h										/								
+04:00h										/								Hormonas 5-HT Orina 0-4h, Saliva, sudor Desayuno
+06:00h										/								Hormonas 5-HT, EG/EP, saliva, sudor Comida
+08:00h										/								Hormonas 5-HT, EG/EP, saliva, sudor Orina 4-8h
+10:00h										/								CIF, saliva Merienda
+12:00h										/								Saliva, sudor Orina 8-12h
+24:00h										/								EG/EP, saliva, sudor Orina 12-24h
+48:00h																		Orina 24-48h

H= tiempo; HP= hora prevista; HR= hora real; ES= extracción de sangre para determinación de mefedrona/MDMA y metabolitos respectivos; INI= iniciales del que realiza la tarea; PAS= presión arterial sistólica; PAD= presión arterial diastólica; FC= frecuencia cardiaca; T= temperatura oral; DP= diámetro pupilar; AM= ala de Maddox; E= EAV; A= ARCI; V= VESSPA; H= HRS; 5-HT= serotonina, Y= escala de manía de Young, CIF= cuestionario de identificación de clase farmacológica, EG/EP= expresión génica/proteica.

Las zonas sombreadas corresponden a tiempos en que no se determinó la variable en cuestión.

Tabla 4.6. Esquema de la sesión experimental.

En todas las sesiones experimentales se realizó una monitorización electrocardiográfica continua de los voluntarios durante las 12 horas tras la administración por motivos de seguridad. También fueron entrevistados por un psiquiatra colaborador (6-8 horas post-administración), para objetivar la posible presencia de sintomatología psiquiátrica.

Los voluntarios desayunaron, comieron y merendaron a los tiempos ajustados al intervalo de las mediciones (4, 6 y 10 horas tras la administración).

Los voluntarios permanecieron en la Unidad de Ensayos Clínicos un mínimo de 12,5 horas tras la administración siempre bajo supervisión médica.

Cada voluntario participó en tres sesiones (una por cada condición de tratamiento) y el período de blanqueo entre sesiones fue de una semana. El desarrollo de las sesiones fue idéntico, incluida la extracción de sangre bajo la condición placebo, con el objeto de preservar el enmascaramiento.

Al final del estudio los sujetos acudieron a una visita final en la que realizó de nuevo una exploración física y una analítica de sangre y orina completas.

4.5 Análisis estadístico

4.5.1 *Parámetros farmacodinámicos*

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables, fisiológicas, subjetivos y emocionales así como del rendimiento psicomotor, para cada uno de las condiciones de tratamiento.

Antes de realizar al análisis de los datos se calcularon las diferencias a la basal, es decir, se restaron los valores basales a los valores obtenidos a cada tiempo posterior.

Se calculó en el efecto máximo (E_{max}), el tiempo para alcanzarlos (T_{max}) de 0 a 4 h y se calculó el área bajo la curva (AUC) de 0 a 4 h mediante la regla de los trapecoides para cada una de las variables. Se compararon el E_{max} y el AUC mediante un análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas con el tratamiento/condición (mefedrona, MDMA y placebo) como factor. Cuando con el ANOVA se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre condiciones se hicieron comparaciones múltiples posthoc dos a dos ajustadas mediante el test de Tukey.

El análisis de la T_{max} se hizo mediante la prueba no paramétrica de Friedman. Si aparecieron diferencias significativas, se hicieron comparaciones múltiples de dos a dos mediante el test de Wilcoxon.

También se realizó una comparación del curso temporal entre las condiciones de tratamiento para cada una de las variables mediante un ANOVA de medidas repetidas con dos factores, el tratamiento, y el tiempo. Cuando la interacción tiempo x tratamiento resultó estadísticamente significativa se hicieron comparaciones múltiples dos a dos para cada punto en el tiempo ajustadas mediante el test de Tukey.

Los análisis estadísticos se realizaron mediante SPSS Statistics for Windows (version 18.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

4.5.2 Parametros farmacocinéticos

Para las concentraciones de mefedrona y MDMA se calcularon los siguientes parámetros cinéticos: C_{max} , AUC de 0 a 4 h mediante la regla de los trapecoides, T_{max} , semivida de eliminación ($T_{1/2}$) y la constante de eliminación (K_e).

Se utilizó la hoja de cálculo Pharmacokinetic Functions for Microsoft Excel (Joel I. Usansky, Atul Desai, M.S. and Diane Tang Liu, Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine, CA 92606, USA).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características de los participantes y presentación de resultados

Características de los participantes

En el estudio participaron un total de 12 voluntarios de sexo masculino, consumidores recreacionales de anfetaminas, éxtasis y derivados alucinógenos, mefedrona y amfetaminas. La edad, peso y talla promedio y rango fueron 31 años (25-40), 75,2 kg (66-88), y 180 cm (172-186), respectivamente. Ocho (8 de los 12) de los participantes eran fumadores con un promedio de 7 cigarillos/día. Todos ellos consumían alcohol de forma regular con un promedio de 1,3 UBE/día (unidad de bebida estándar/día). El patrón de consumo de drogas para cada voluntario se detalla en la siguiente tabla (Tabla 5.1).

Todos ellos finalizaron el estudio sin incidencia, y los resultados de todos ellos fueron incluidos en el análisis estadístico.

Presentación de los resultados

Los resultados de las variables fisiológicas, subjetivas y rendimiento psicomotor se presentan siguiendo la siguiente secuencia:

Se describe en primer lugar la comparación estadística entre las dos condiciones activas, mefedrona y MDMA, frente a placebo en referencia al E_{max} , el AUC, la T_{max} y el curso temporal.

Posteriormente se describe de forma similar, la comparación estadística entre mefedrona y MDMA en referencia a los mismos parámetros, el E_{max} , el AUC, la T_{max} y el curso temporal.

Estas descripciones se complementan con las respectiva Tabla y Figura.

La Tabla muestra los valores promedios y desviación estándar para el E_{max} y el AUC y la mediana para la T_{max} para cada variable además de resumir el análisis estadístico (ver Esquema).

En las filas horizontales se detallan las condiciones de tratamiento y se describen las comparaciones entre condiciones así como el análisis estadístico empleado.

En las columnas de la izquierda de la tabla se resumen para el E_{max} y el AUC los resultados del análisis mediante el ANOVA representado como valor de la F o resultado de la ANOVA para unos grados de libertad (gl) determinados. Para la T_{max} se muestran los resultados del análisis no paramétrico mediante el Test de Friedman representado como valor de la X^2 . En ambos casos, consta el valor de la p (p-valor) o significación estadística correspondiente.

En las columnas de la derecha de la tabla se resumen los resultados del test de Tukey para el E_{max} y el AUC y el test de Wilcoxon para la T_{max} , mediante los cuales se comparan 2 a 2 las condiciones entre sí. Para el análisis del E_{max} y el AUC, un p-valor $<0,01$ esta representado por dos asteriscos (**), un p-valor $<0,05$ por un asterisco (*) mientras que la las siglas NS (no significación) suponen ausencia de significación. En el caso de que el análisis no sea pertinente esta representado por un guión (-). Para el análisis de la T_{max} , un p-valor $<0,003$ (ajustado por las condiciones de tratamiento) se representa por dos asteriscos (**), un p-valor $<0,016$ (ajustado por las condiciones de tratamiento) por un asterisco (*). Las siglas NS (no significación) y el guión (-) representan la ausencia de significación y que el análisis no es pertinente, respectivamente.

En las filas inferiores de la tabla se resume el análisis de la interacción condiciónxtiempo. En la columna de la derecha se detallan los tiempos de evaluación.

Para este análisis, un p-valor $<0,01$ esta representado por **, un p-valor $<0,05$ por *, la ausencia de significación lo hace por NS y la no necesidad de análisis por -.

Esquema de las Tablas. Ejemplo de presentación de los resultados en la Tabla.

	Variable				
	Placebo		Mefedrona		MDMA
$E_{\max(0-4h)}$					
$AUC_{(0-4h)}$					
$T_{\max(0-4h)}^*$					
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=X,X)					
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=X,X)					
$T_{\max(0-4h)}^*$					
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=X,X)					
0,25 h					
0,5 h					
0,75 h					
1 h					
1,5 h					
2 h					
3 h					
4 h					

Valores promedios y desviación estándar para el E_{\max} y el AUC y la mediana para la T_{\max} para cada variable.

Resultado Test ANOVA para E_{\max} y AUC.

Resultado Test Tukey multiples comparaciones para E_{\max} y AUC.

Resultado Test Friedman para T_{\max} .

Resultado Test Wilcoxon para T_{\max} .

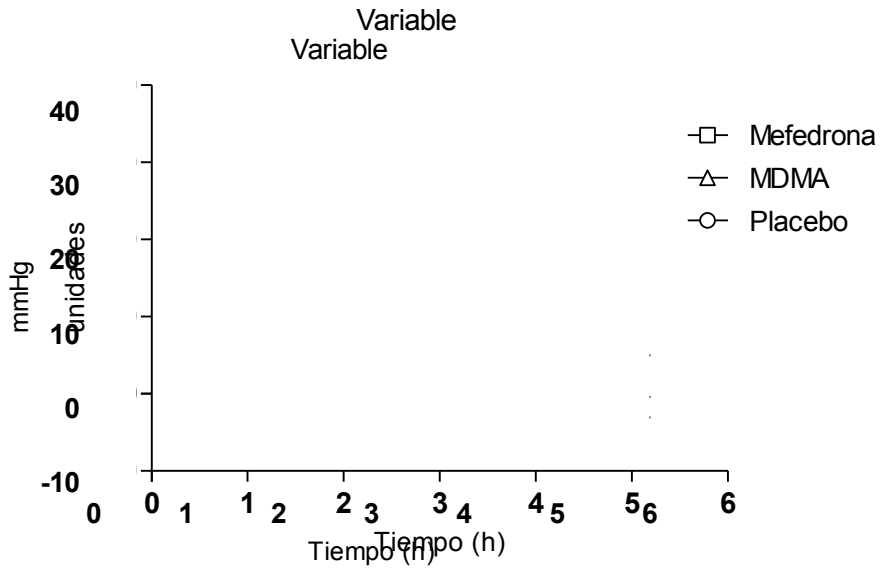
Resultado Test Tukey multiples comparaciones para el curso temporal.

En la Figura se presenta el curso temporal para cada variable así como las diferencias entre condiciones (ver Esquema).

La figura representa gráficamente las diferencias respecto a la basal para cada condición a lo largo del curso temporal. La escala temporal es de 0 a 6 horas (análisis estadístico de 0 a 4 horas). El símbolo rectangular representa mefedrona, el triangular MDMA y el circular placebo. Si estos símbolos son de color negro indica que existen diferencias significativas entre la condición que representan

(mefedrona o MDMA) y placebo. Los asteriscos marcan diferencias significativas entre mefedrona y MDMA (** $p < 0,01$ y * $p < 0,05$).

Esquema de las Figuras. Ejemplo de presentación de los resultados en la Figura.



5.2 Variables fisiológicas

5.2.1 Presión Arterial (PA)

5.2.1.1 Presión Arterial Sistólica (PAS)

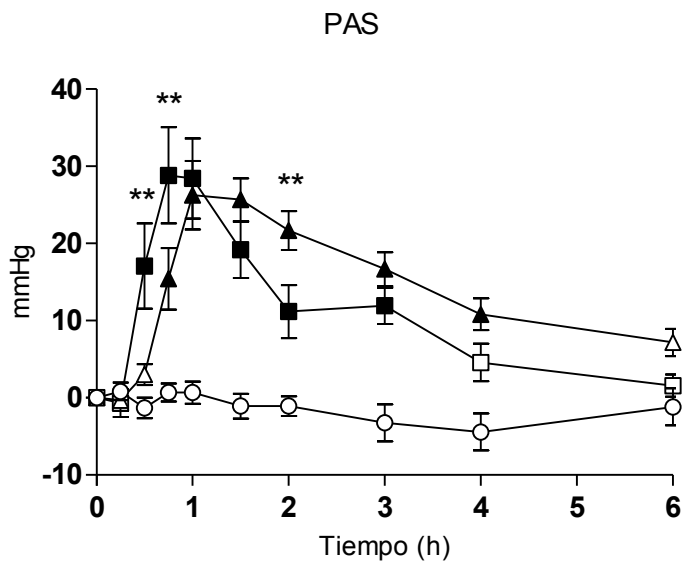
La PAS aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} no mostró diferencias significativas en ninguna de las condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 3 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 4 horas (Tabla 5.1 y Figura 5.1).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5, 0,75 y 2 horas tras la administración (Tabla 5.1 y Figura 5.1).

	PAS				
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	-6,00±9,36	33,50±16,04	33,67±10,80		
$AUC_{(0-4h)}$	-6,52±18,51	54,14±32,65	65,53±22,34		
$T_{\max(0-4h)}$	3,00	1,00	1,50		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	27,587	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	43,002	<0,001	**	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	8,318	0,016	NS	NS	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	10,871	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			**	**	**
1 h			**	**	NS
1,5 h			**	**	NS
2 h			**	**	**
3 h			**	**	NS
4 h			NS	**	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.1. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la PAS para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.1. Curso temporal para la PAS.



5.2.1.2 Presión Arterial Diastólica (PAD)

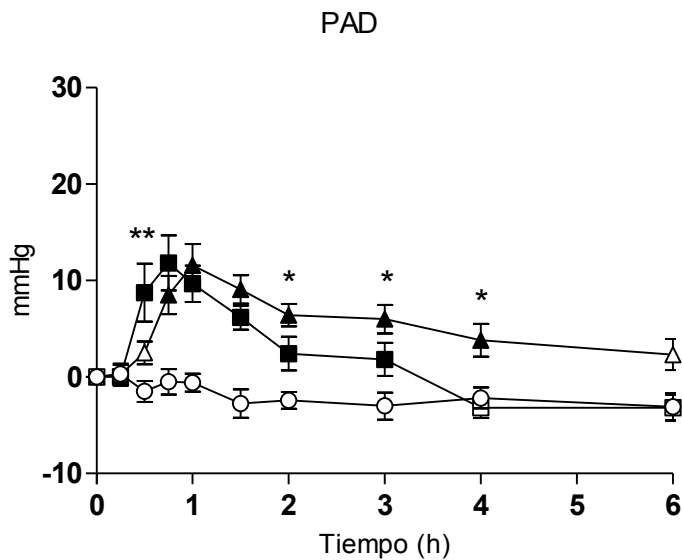
La PAD aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} no mostro diferencias significativas en ninguna de las condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 3 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 4 horas (Tabla 5.2 y Figura 5.2).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5, 2, 3 y 4 horas tras la administración (Tabla 5.2 y Figura 5.2).

PAD					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	-3,50±7,72	12,33±9,97	15,25±4,90		
$AUC_{(0-4h)}$	-7,91±9,94	13,92±17,21	24,43±13,57		
$T_{\max(0-4h)}$	1,5	0,75	1,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	18,025	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	15,004	<0,001	**	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	2,087	0,352	-	-	-
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	7,789	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			**	**	NS
1 h			**	**	NS
1,5 h			**	**	NS
2 h			*	**	*
3 h			*	**	*
4 h			NS	**	*
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.2. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la PAD para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.2. Curso temporal para la PAD.



5.2.2 Frecuencia cardíaca (FC)

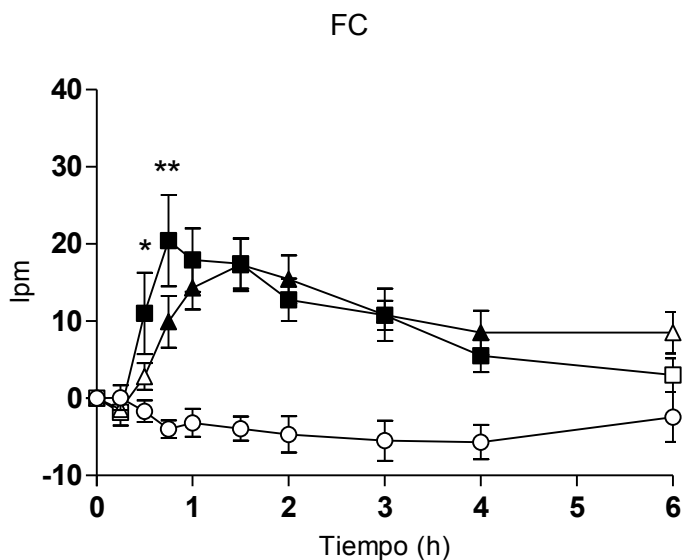
La FC aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 4 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 4 horas (Tabla 5.3 y Figura 5.3).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 y 0,75 horas tras la administración (Tabla 5.3 y Figura 5.3).

	FC			Comparación múltiple				
	Placebo	Mefedrona	MDMA	Tukey/Wilcoxon				
				ANOVA		Placebo	Mefedrona	
				F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-6h)}$	-6,08±10,36	28,25±17,47	19,00±12,45					
$AUC_{(0-6h)}$	-16,38±24,69	45,89±30,76	43,52±33,09					
$T_{\max(0-6h)}$ *	2,5	0,88	1,25					
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)				29,664	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)				27,033	<0,001	**	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$				15,136	0,001	*	**	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)				7,877	<0,001			
0,25 h						NS	NS	NS
0,5 h						**	NS	*
0,75 h						**	**	**
1 h						**	**	NS
1,5 h						**	**	NS
2 h						**	**	NS
3 h						**	**	NS
4 h						**	**	NS
6 h						NS	NS	NS

Tabla 5.3. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la FC para el E_{\max} , AUC, T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.3. Curso temporal para la FC.



5.2.3 *Temperatura (T)*

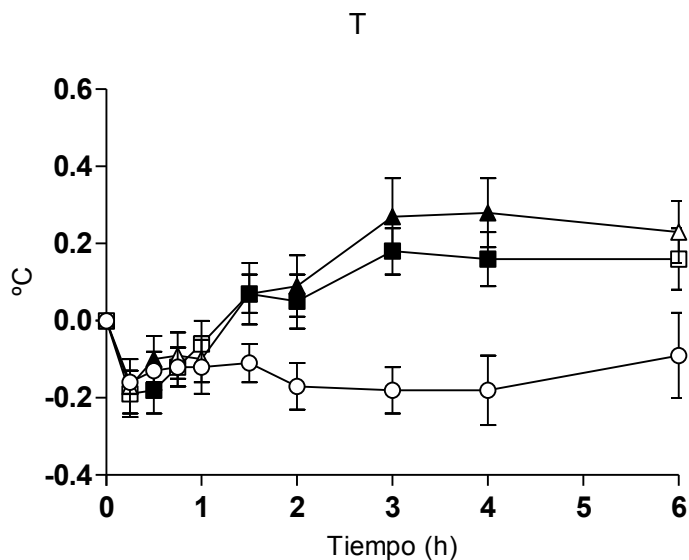
La T presentó un curso bifásico tras la administración de mefedrona y placebo. La T disminuyó durante la primera hora y después aumentó hasta las 3 horas post-administración. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} mostró diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 4 horas post-administración, mientras que para la MDMA fueron entre las 0,75 y 4 horas (Tabla 5.4 y Figura 5.4).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5, y 0,75 horas tras la administración (Tabla 5.4 y Figura 5.4).

	T				
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	-0,23±0,33	-0,01±0,45	0,49±0,48		
$AUC_{(0-4h)}$	-0,61±0,67	0,19±0,72	0,39±0,89		
$T_{\max(0-4h)}^*$	1,00	1,75	3,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	9,768	0,001	NS	**	*
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	6,965	0,005	NS	NS	NS
$T_{\max(0-4h)}^*$	4,227	0,121	-	-	-
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	5,727	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	**	NS
0,75 h			NS	NS	NS
1 h			NS	NS	NS
1,5 h			**	**	NS
2 h			**	**	NS
3 h			**	**	NS
4 h			**	**	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.4. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la T para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.4. Curso temporal para la T.



5.2.4 Diámetro pupilar (DP)

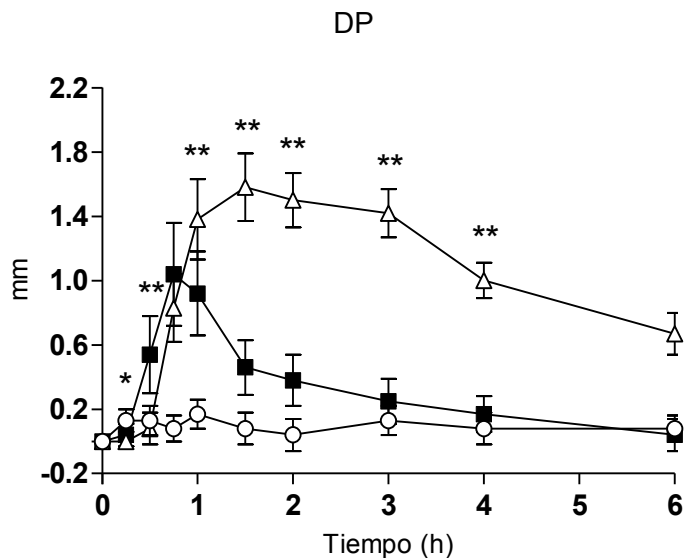
El DP aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{\max} fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio para MDMA las diferencias en ambas, E_{\max} y AUC, fueron estadísticamente significativas. La T_{\max} no mostro diferencias significativas en ninguna de las condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 1,5 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 4 horas (Tabla 5.5 y Figura 5.5).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} pero si en el AUC. También hubo diferencias significativas en el T_{\max} . A lo largo del curso temporal se mostraron diferencias entre las 0,25 y 0,5 horas y entre la 1y 4 horas tras la administración (Tabla 5.5 y Figura 5.5).

DP					
	Placebo		MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,17±0,38	1,08±1,06	1,71±0,66		
$AUC_{(0-4h)}$	0,39±1,11	1,59±1,99	4,58±1,70		
$T_{\max(0-4h)}^*$	1,00	0,75	1,25		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	16,029	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	26,928	<0,001	NS	**	**
$T_{\max(0-4h)}^*$	15,511	<0,001	NS	NS	**
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	14.976	<0,001			
0,25 h			NS	NS	*
0,5 h			*	NS	**
0,75 h			**	**	NS
1 h			**	**	**
1,5 h			*	**	**
2 h			NS	**	**
3 h			NS	**	**
4 h			NS	**	**
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.5. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) del DP para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.5. Curso temporal para el DP.



5.2.5 Diámetro pupilar máximo (DP max)

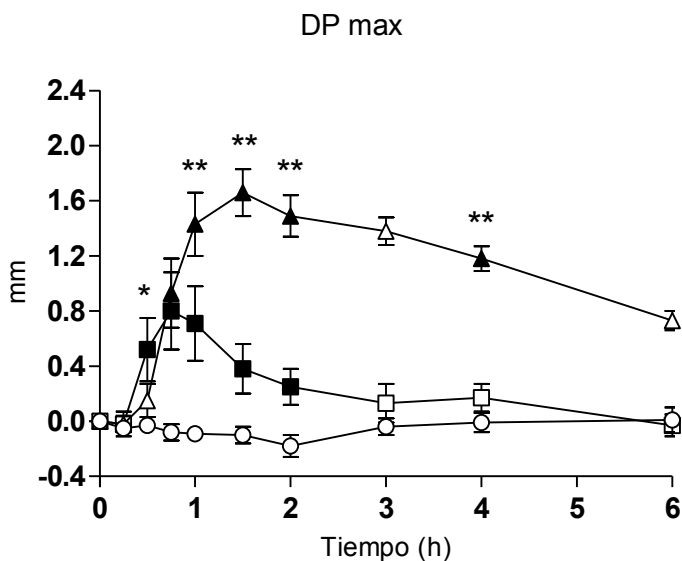
El DP max aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} no mostró diferencias significativas en ninguna de las condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 2 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 2 horas (Tabla 5.6 y Figura 5.6).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA se detectaron diferencias significativas en el E_{max} y el AUC. No hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias entre las 0,75 y 2 horas y a las 4 horas tras la administración (Tabla 5.6 y Figura 5.6).

DP max					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$	26,332	<0,001	**	**	**
$AUC_{(0-4h)}$	44,208	<0,001	*	**	**
$T_{\max(0-4h)}$ *	1,682	0,431	-	-	-
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	18,245	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	NS
0,75 h			**	**	*
1 h			**	**	**
1,5 h			**	**	**
2 h			**	**	**
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	**	**
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.6. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) del DP max para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.6. Curso temporal para el DP max.



5.2.6 Diámetro Pupilar mínimo (DP min)

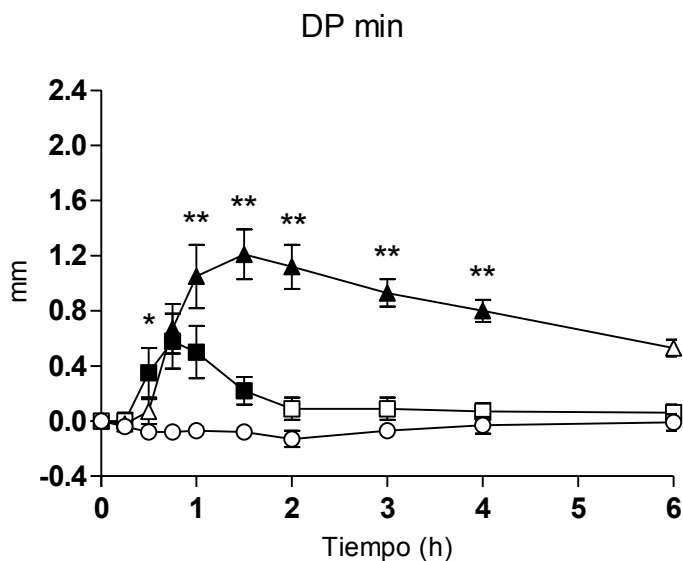
El DP max aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{max} y el AUC no fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio si se encontraron diferencias para MDMA. La T_{max} mostro únicamente diferencias significativas para mefedrona frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 1,5 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 4 horas (Tabla 5.7 y Figura 5.7).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA se detectaron diferencias significativas en el E_{max} y el AUC. También hubo diferencias significativas en el T_{max} . A lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 horas, entre la 1 y 2 horas y a las 4 horas tras la administración (Tabla 5.7 y Figura 5.7).

	DP min				
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	-0,02±0,41	0,37±1,19	1,38±0,60		
$AUC_{(0-4h)}$	-0,29±0,59	0,72±1,17	3,34±1,51		
$T_{\max(0-4h)}$	2,00	0,75	1,5		
Comparación múltiple					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	11,510	<0,001	NS	**	**
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	36,645	<0,001	NS	**	**
$T_{\max(0-4h)}$	13,378	0,001	*	NS	**
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	15,281	<0,001			
0,25 h			-	-	-
0,5 h			**	-	*
0,75 h			**	**	-
1 h			**	**	**
1,5 h			**	**	**
2 h			-	**	**
3 h			-	**	-
4 h			-	**	**
6 h			-	-	-

Tabla 5.7. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) del DP min para el E_{\max} , AUC, T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.7. Curso temporal para el DP min.



5.3 Variables subjetivas y emocionales

5.3.1 Escalas analógicas visuales (EAV)

5.3.1.1 EAV “algún efecto”

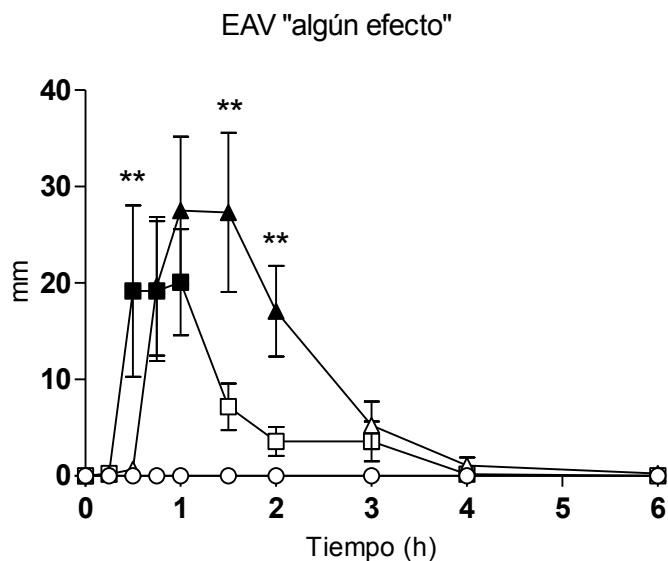
La puntuación en la EAV “algún efecto” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 horas y 1 hora post-administración, mientras que para la MDMA fueron entre las 0,75 y 2 horas (Tabla 5.8 y Figura 5.8).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5, 1,5 y 2 horas tras la administración (Tabla 5.8 y Figura 5.8).

EAV "algún efecto"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	30,58±32,89	38,25±25,90		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	27,12±23,86	47,71±39,36		
$T_{\max(0-4h)}^*$	0,00	0,75	1,25		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	9,781	0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	11,669	<0,001	*	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	20,182	<0,001	*	**	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	5,695	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			**	**	NS
1 h			**	**	NS
1,5 h			NS	**	**
2 h			NS	**	**
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.8. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "algún efecto" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.8. Curso temporal para la EAV "algún efecto".



5.3.1.2 EAV “estimulado”

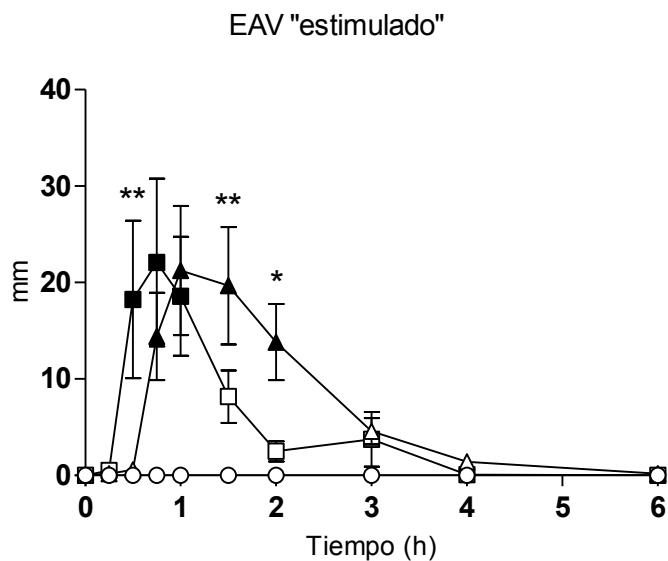
La puntuación en la EAV “estimulado” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 1 hora post-administración, mientras que para la MDMA fueron a las 0,5 horas y entre las 0,75 y 2 horas (Tabla 5.9 y Figura 5.9).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5, 0,75, 1,5 y 2 horas tras la administración (Tabla 5.9 y Figura 5.9).

EAV "estimulado"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	28,33±32,09	27,75±28,91		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	26,93±29,54	37,26±39,17		
$T_{\max(0-4h)}^*$	0,00	0,75	1,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	7,161	0,004	**	*	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	6,778	0,005	*	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	17,721	<0,001	*	**	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	4,277	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	**	**
0,75 h			**	NS	**
1 h			**	**	NS
1,5 h			NS	**	**
2 h			NS	**	**
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.9. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "estimulado" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.9. Curso temporal para la EAV "estimulado".



5.3.1.3 EAV “colocado”

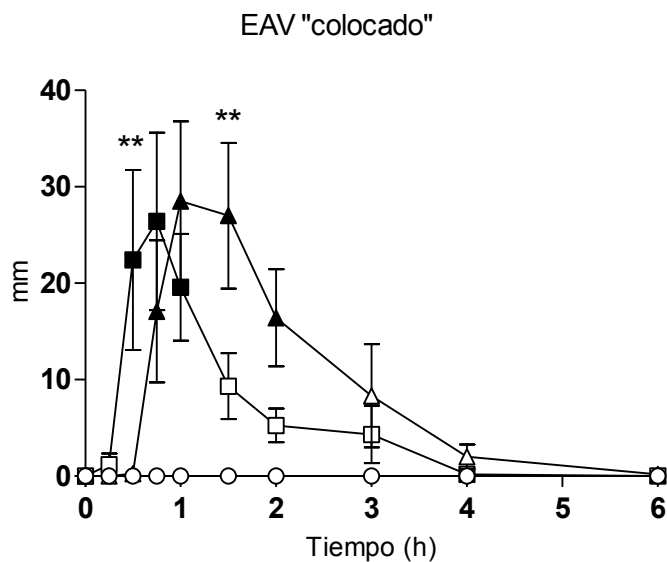
La puntuación en la EAV “colocado” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 1 hora post-administración, mientras que para la MDMA fueron entre las 0,75 y 2 horas (Tabla 5.10 y Figura 5.10).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5, y 1,5 horas tras la administración (Tabla 5.10 y Figura 5.10).

EAV "colocado"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	34,00±32,14	39,67±26,83		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	32,87±31,77	50,17±42,03		
$T_{\max(0-4h)}^*$	0,0	0,75	1,50		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	12,171	<0,001	*	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	10,683	0,001	*	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	20,182	<0,001	*	**	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	5,150	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			**	**	NS
1 h			**	**	NS
1,5 h			NS	**	**
2 h			NS	**	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.10. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "colocado" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.10. Curso temporal para la EAV "colocado".



5.3.1.4 EAV “buenos efectos”

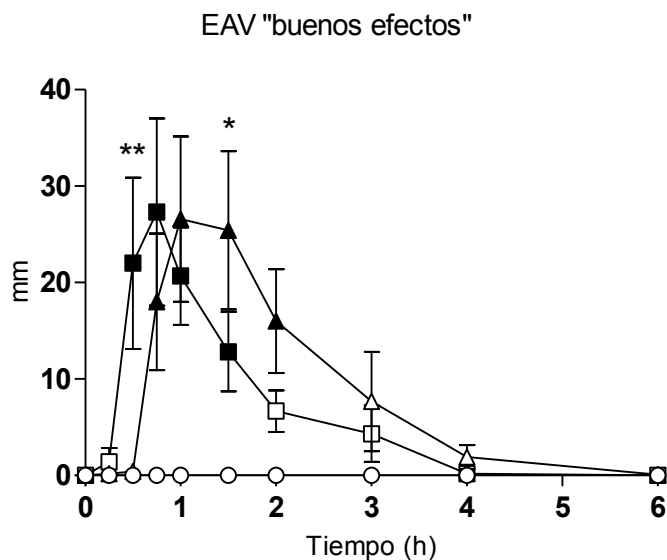
La puntuación en la EAV “buenos efectos” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 horas y la 1,5 hora post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 2 horas (Tabla 5.11 y Figura 5.11).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 y 1 horas tras la administración (Tabla 5.11 y Figura 5.11).

EAV "buenos efectos"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	36,50±32,33	36,17±27,57		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	36,27±30,62	47,95±44,60		
$T_{\max(0-4h)}$ *	0,00	0,75	1,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	11,452	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	9,027	0,001	*	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$ *	15,591	<0,001	*	*	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	4,33	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			**	**	NS
1 h			**	**	NS
1,5 h			*	**	**
2 h			NS	**	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.11. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "buenos efectos" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.11. Curso temporal para la EAV "buenos efectos".



5.3.1.5 EAV “malos efectos”

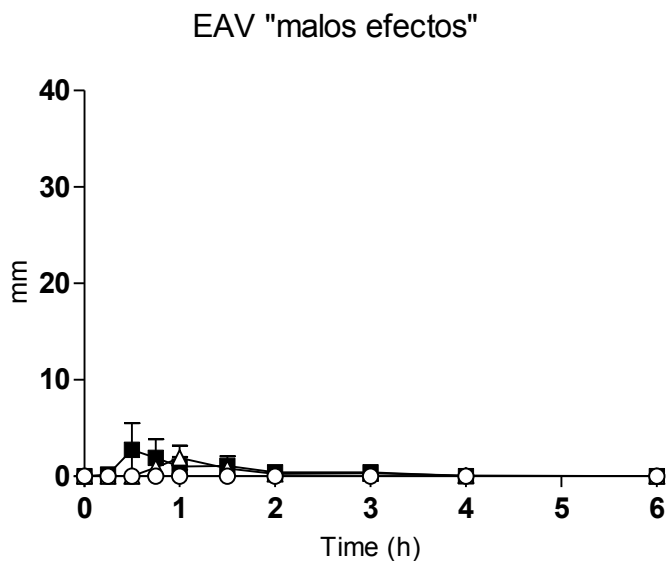
La puntuación en la EAV “malos efectos” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} ni el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} tampoco mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo (Tabla 5.12 y Figura 5.12).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.12 y Figura 5.12).

EAV "malos efectos"					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
E _{max(0-4h)}	1,315	0,289	-	-	-
AUC _(0-4h)	1,187	0,324	-	-	-
T _{max (0-4h)}	5,810	0,055	-	-	-
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	1,104	0,354	-	-	-
0,25 h			-	-	-
0,5 h			-	-	-
0,75 h			-	-	-
1 h			-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.12. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "malos efectos" para el E_{max}, AUC, T_{max} y el curso temporal.

Figura 5.12. Curso temporal para la EAV "malos efectos".



5.3.1.6 EAV “le gusta el fármaco”

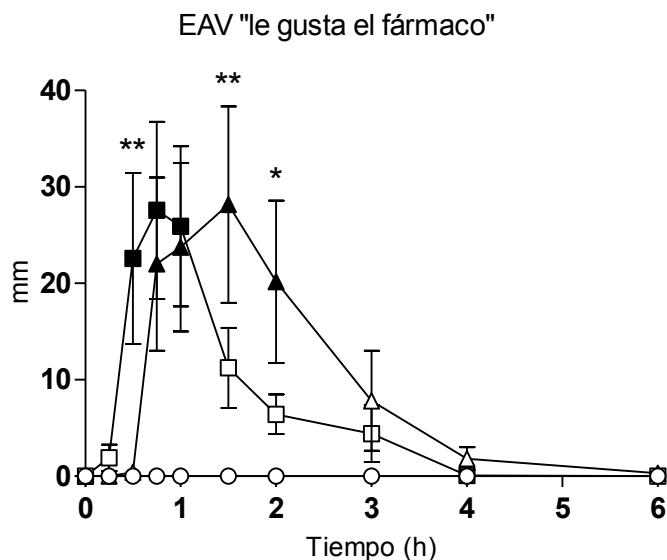
La puntuación en la EAV “le gusta el fármaco” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 0,25, 0,5 y 1 hora post-administración, mientras que para MDMA fueron a las 0,5 horas y entre la 1 y las 2 horas (Tabla 5.13 y Figura 5.13).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,25, 1,5 y 2 horas tras la administración (Tabla 5.13 y Figura 5.13).

EAV "le gusta el fármaco"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	35,25±32,20	40,00±32,08		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	37,64±33,11	52,47±55,66		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,75	0,75		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	10,357	0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	7,737	0,003	*	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	14,683	0,001	*	*	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	4,156	<0,001			
0,25 h			**	NS	**
0,5 h			**	**	NS
0,75 h			NS	NS	NS
1 h			**	**	NS
1,5 h			NS	**	**
2 h			NS	**	*
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.13. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "le gusta el fármaco" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.13. Curso temporal para la EAV "le gusta el fármaco".



5.3.1.7 EAV “somnolencia”

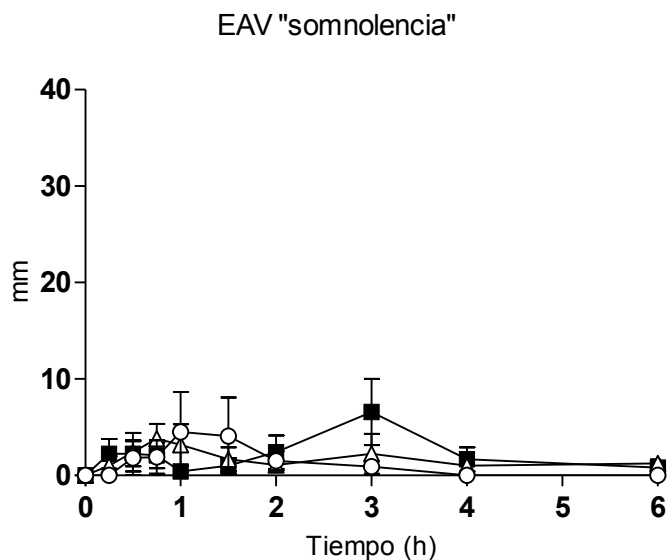
La puntuación en la EAV “somnolencia” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} ni el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} tampoco mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo (Tabla 5.14 y Figura 5.14).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.14 y Figura 5.14).

EAV "somnolencia"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	5,58±14,36	8,50±11,98	10,08±9,72		
$AUC_{(0-4h)}$	6,71±19,17	11,53±18,38	7,40±9,32		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0.50	0.88		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	0,527	0,598	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	0,389	0,682	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$	4.219	0.085	-	-	-
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	1,036	0,421	-	-	-
0,25 h			-	-	-
0,5 h			-	-	-
0,75 h			-	-	-
1 h			-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.14. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "somnolencia" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.14. Curso temporal para la EAV "somnolencia".



5.3.1.8 EAV “cambios en distancias”

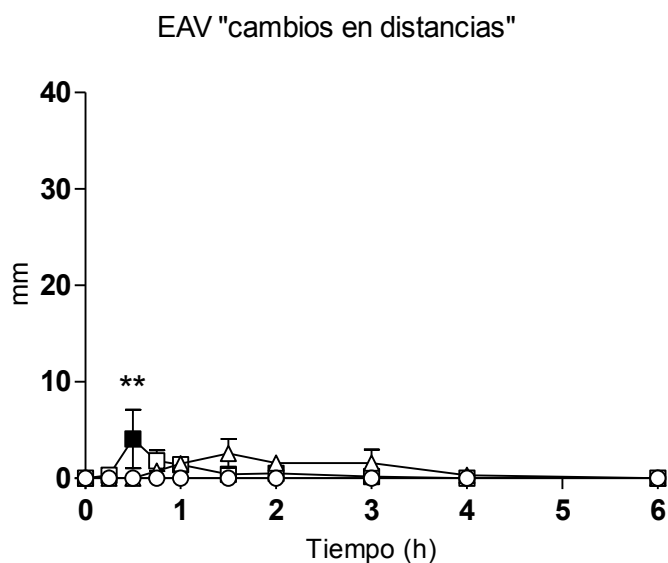
La puntuación en la EAV “cambios en distancias” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} tampoco mostro diferencias significativas frente a placebo. En referencia al curso temporal, para la mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 0,5 horas post-administración, mientras que para MDMA no fueron significativas (Tabla 5.15 y Figura 5.15).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 horas tras la administración (Tabla 5.15 y Figura 5.15).

EAV "cambios en distancias"					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
E _{max(0-4h)}	0.00±0.00		5.50±10.56	2.92±5.23	
AUC _(0-4h)	0.00±0.00		2.84±4.64	4.98±9.35	
T _{max (0-4h)}	0.00		0.00	0.00	
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			NS	NS	NS
1 h			NS	NS	NS
1,5 h			NS	NS	NS
2 h			NS	NS	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.15. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "cambios en distancias" para el E_{max}, AUC, T_{max} y el curso temporal.

Figura 5.15. Curso temporal para la EAV "cambios en distancias".



5.3.1.9 EAV “cambios en colores”

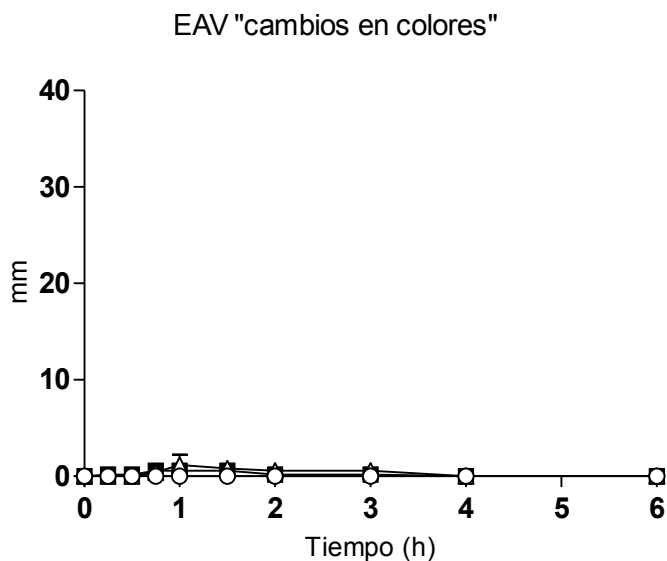
La puntuación en la EAV “cambios en colores” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} ni el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} tampoco mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo (Tabla 5.16 y Figura 5.16).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.16 y Figura 5.16).

EAV "cambios en colores"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	0,75±1,54	0,75±2,60		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	1,03±1,94	1,98±4,89		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,00	0,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	0,832	0,448	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	1,814±	0,187	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$ *	6,000	0,050	NS	NS	NS
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	0,818	0,664			
0,25 h			-	-	-
0,5 h			-	-	-
0,75 h			-	-	-
1 h			-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.16. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "cambios en colores" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.16. Curso temporal para la EAV "cambios en colores".



5.3.1.10 EAV “cambios en formas”

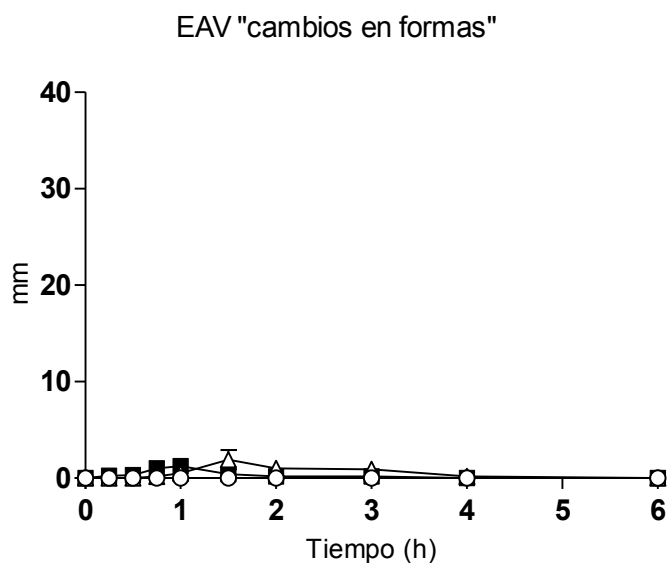
La puntuación en la EAV “cambios en diastancias” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} ni el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} tampoco mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo (Tabla 5.17 y Figura 5.17).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.17 y Figura 5.17).

EAV "cambios en formas"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0.00±0.00	1,92±3,18	2,25±3,74		
$AUC_{(0-4h)}$	0.00±0.00	1,37±2,34	2,94±5,81		
$T_{\max(0-4h)}$	0.00	0,00	0,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,965	0,072	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,773	0,084	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$ *	6,118	0,047	NS	NS	NS
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	2,111	0,010			
0,25 h			-	-	-
0,5 h			-	-	-
0,75 h			-	-	-
1 h			-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.17. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "cambios en formas" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.17. Curso temporal para la EAV "cambios en formas".



5.3.1.11 EAV “cambios en luces”

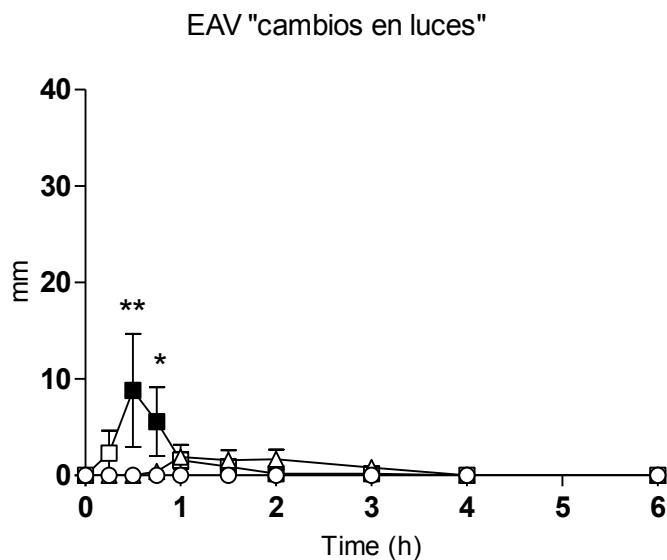
La puntuación en la EAV “cambios en diastancias” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} tampoco mostro diferencias significativas frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo, así como también para MDMA y placebo, se encontraron diferencias significativas a las 0,5 y 0,75 horas post-administración (Tabla 5.18 y Figura 5.18).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.18 y Figura 5.18).

EAV "cambios en luces"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	10,92±20,92	2,75±5,21		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	5,53±10,36	3,70±6,90		
$T_{\max(0-4h)}^*$	0,00	0,00	0,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,899	0,076	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,656	0,093	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$	6,118	0,047	-	-	-
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	2,019	0,014			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	**	NS
0,75 h			*	*	NS
1 h			NS	NS	NS
1,5 h			NS	NS	NS
2 h			NS	NS	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.18. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "cambios en luces" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.18. Curso temporal para la EAV "cambios en luces".



5.3.1.12 EAV “alteraciones en la audición”

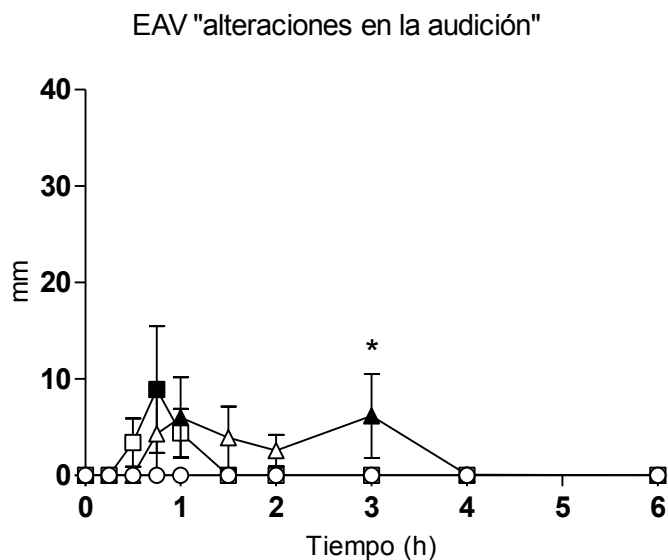
La puntuación en la EAV “cambios en diastancias” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} tampoco mostro diferencias significativas frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 0,75 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron a la 1 y las 3 horas (Tabla 5.19 y Figura 5.19).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 3 horas tras la administración (Tabla 5.19 y Figura 5.19).

EAV "alteraciones en la audición"					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
E _{max(0-4h)}	2,111	0,145	-	-	-
AUC _(0-4h)	1,864	0,179	-	-	-
T _{max (0-4h)}	7,053	0,029	-	-	-
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	1,901	0,023			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			NS	NS	NS
0,75 h			**	NS	NS
1 h			NS	*	NS
1,5 h			NS	NS	NS
2 h			NS	NS	NS
3 h			NS	*	*
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.19. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "alteraciones en la audición" para el E_{max}, AUC, T_{max} y el curso temporal.

Figura 5.19. Curso temporal para la EAV "alteraciones en la audición".



5.3.1.13 EAV “mareo”

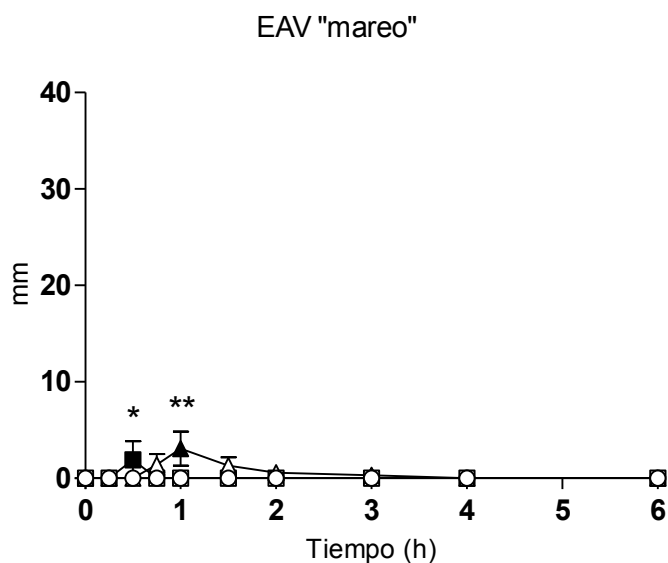
La puntuación en la EAV “mareo” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} mostro diferencias significativas únicamente para MDMA frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 0,5 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron a las 0,75 horas (Tabla 5.20 y Figura 5.20).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 y 0,75 horas tras la administración (Tabla 5.20 y Figura 5.20).

EAV "mareo"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	1,92±6,64	3,33±6,15		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	0,48±1,66	2,95±6,06		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,00	0,38		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,238	0,130	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,964	0,073	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$ *	11,474	0,003	*	*	NS
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	1,775	0,038			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			*	NS	*
0,75 h			NS	**	**
1 h			NS	NS	NS
1,5 h			NS	NS	NS
2 h			NS	NS	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.20. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "mareo" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.20. Curso temporal para la EAV "mareo".



5.3.1.14 EAV “confusion”

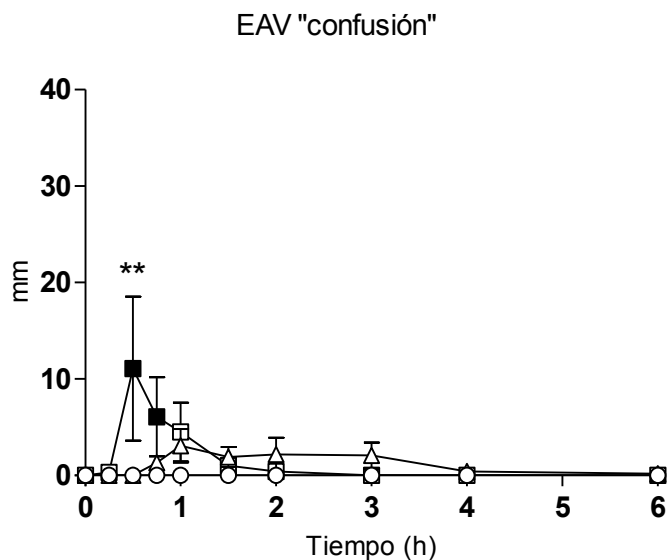
La puntuación en la EAV “confusión” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} no mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 0,5 y 0,75 horas post-administración, mientras que para MDMA no fueron significativas (Tabla 5.21 y Figura 5.21).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 horas tras la administración (Tabla 5.21 y Figura 5.21).

EAV "confusion"					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	11,08±25,89	4,67±7,52		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	6,88v16,13	6,36±12,04		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,00	0,38		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,034	0,155	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,161	0,139	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$	11,200	0,004	NS	NS	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	2,150	0,008			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			*	NS	NS
1 h			NS	NS	NS
1,5 h			NS	NS	NS
2 h			NS	NS	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.21. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "confusión" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.21. Curso temporal para la EAV "confusión".



5.3.1.15 EAV “depresión o tristeza”

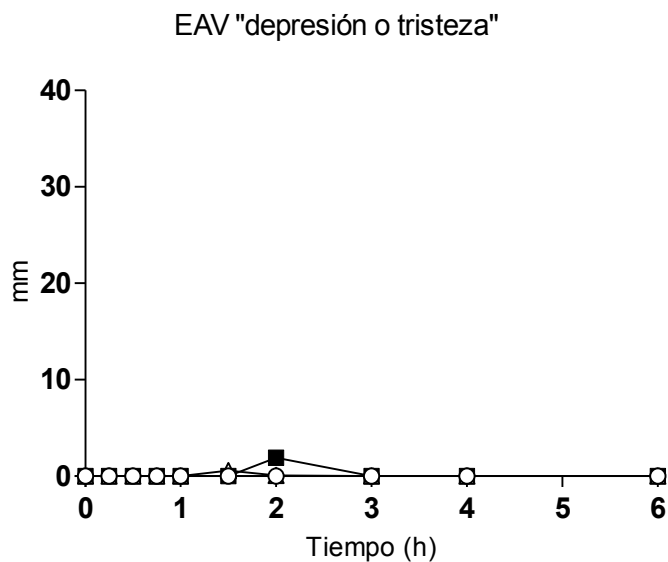
La puntuación en la EAV “depresión o tristeza” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{\max} ni el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} tampoco mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo ni se encontraron diferencias en el curso temporal (Tabla 5.22 y Figura 5.22).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.22 y Figura 5.22).

EAV "depresión o tristeza"					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
E _{max(0-4h)}	0,704	0,506	-	-	-
AUC _(0-4h)	0,752	0,483	-	-	-
T _{max (0-4h)}	1,00	0,607	-	-	-
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	0,995	0,465	-	-	-
0,25 h			-	-	-
0,5 h			-	-	-
0,75 h			-	-	-
1h			-	-	-
1,5h			-	-	-
2h			-	-	-
3h			-	-	-
4h			-	-	-
6h			-	-	-

Tabla 5.22. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "depresión o tristeza" para el E_{max}, AUC, T_{max} y el curso temporal.

Figura 5.22. Curso temporal para la EAV "depresión o tristeza".



5.3.1.16 EAV “sensación corporal, diferente, alterada o irreal”

La puntuación en la EAV “sensación corporal, diferente, alterada o irreal” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entre las 0,5 y 1 hora post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 0,75 y 1,5 horas (Tabla 5.23 y Figura 5.23).

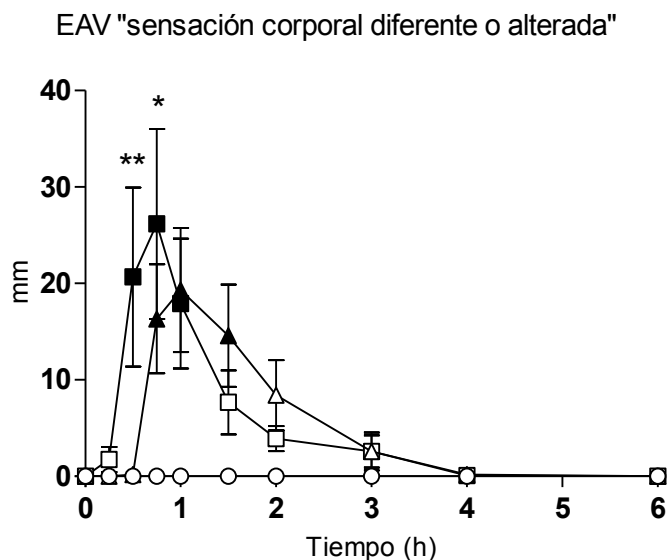
En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 y 0,75 horas tras la administración (Tabla 5.23 y Figura 5.23).

EAV "sensación corporal, diferente, alterada o irreal"			
	Placebo	Mefedrona	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	32,08±34,36	25,08±19,73
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	28,26±32,70	27,65±27,40
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,75	1,00

Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	8,953	0,001	*	*	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	6,616	0,006	*	*	NS
$T_{\max(0-4h)}$	18,311	<0,001	*	*	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	4,507	<0,001			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			**	**	*
1 h			**	**	NS
1,5 h			NS	**	NS
2 h			NS	NS	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.23. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "sensación corporal, diferente, alterada o irreal" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.23. Curso temporal para la EAV "sensación corporal, diferente, alterada o irreal".



5.3.1.17 EAV “entorno diferente o irreal”

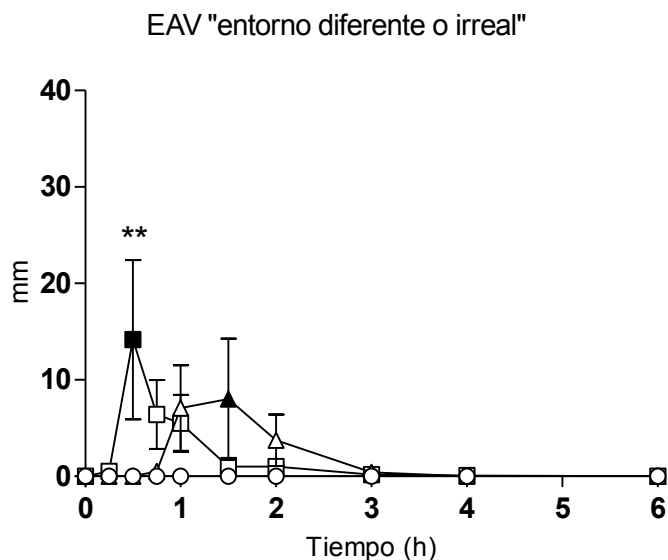
La puntuación en la EAV “sensación corporal, diferente, alterada o irreal” aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} tampoco mostro diferencias significativas frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 0,5 horas post-administración, mientras que para MDMA fue a las 1,5 horas (Tabla 5.24 y Figura 5.24).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a las 0,5 horas tras la administración (Tabla 5.24 y Figura 5.24).

	EAV "entorno diferente o irreal"				
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	15,58±28,27	9,83±21,94		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	8,79±15,09	10,01±23,23		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,00	0,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	1,640	0,217	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	1,313	0,289	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$	6,091	0,048	-	-	-
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,176)	2,527	0,002			
0,25 h			NS	NS	NS
0,5 h			**	NS	**
0,75 h			NS	NS	NS
1 h			NS	NS	NS
1,5 h			NS	*	NS
2 h			NS	NS	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.24. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la EAV "entorno diferente o irreal" para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.24. Curso temporal para la EAV "entorno diferente o irreal".



5.3.1.1 Otras EAV

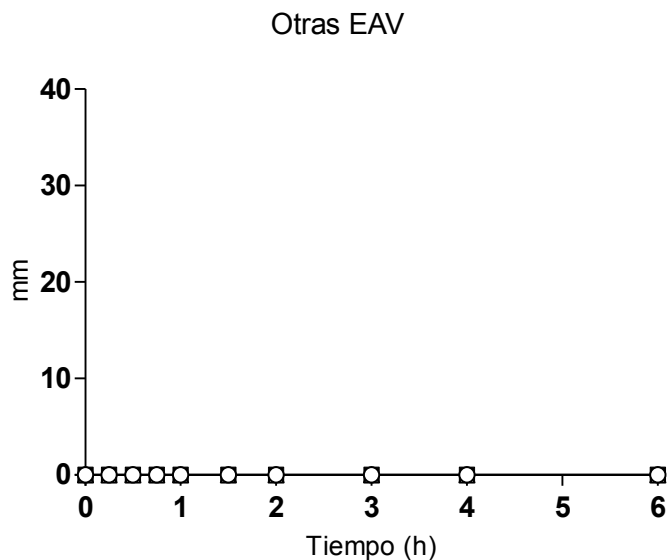
Respecto a las puntuaciones de EAV de “alucinaciones - visión de luces y manchas”, EAV “alucinaciones - audición de sonidos y voces”; EAV “alucinaciones - visión de cosas, animales, insectos o gente y EAV “miedo” ninguna de ellas se modificó tras la administración de mefedrona ni MDMA ni placebo. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo (E_{max} 0 mm y AUC 0 ng/mlh^{-1}). La T_{max} tampoco mostro diferencias significativas frente a placebo (T_{max} 0 h) ni se encontraron diferencias en el curso temporal (Tabla 5.25 y Figura 5.25).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC (E_{max} 0 mm y AUC 0 ng/mlh^{-1}). Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.25 y Figura 5.25).

Otras EAV					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
E _{max(0-4h)}	-	-	-	-	-
AUC _(0-4h)	-	-	-	-	-
T _{max (0-4h)}	-	-	-	-	-
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	-	-	-	-	-
0,25 h	-	-	-	-	-
0,5 h	-	-	-	-	-
0,75 h	-	-	-	-	-
1 h	-	-	-	-	-
1,5 h	-	-	-	-	-
2 h	-	-	-	-	-
3 h	-	-	-	-	-
4 h	-	-	-	-	-
6 h	-	-	-	-	-

Tabla 5.25. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la Otras EAV para el E_{max}, AUC, T_{max} y el curso temporal.

Figura 5.25. Curso temporal para la Otras EAV.



5.3.2 *Addiction Research Center Inventory (ARCI)*

5.3.2.1 ARCI PCAG (subescala de sedación)

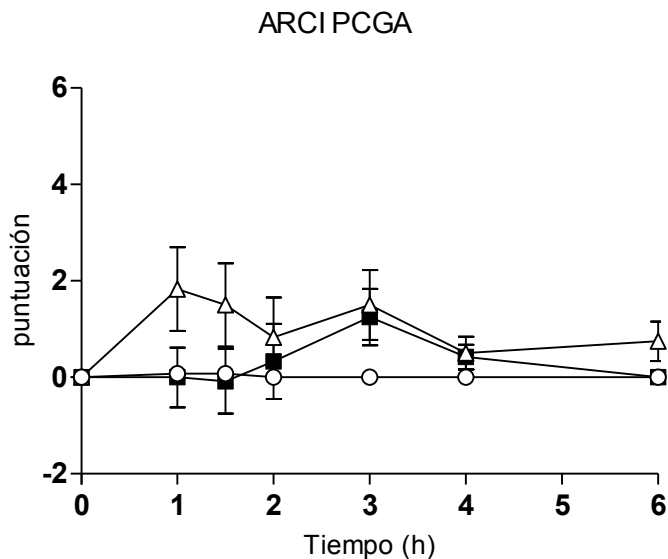
La puntuación en la subescala ARCI PCAG aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{\max} y el AUC no fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio si se encontraron diferencias en el E_{\max} para MDMA. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, ni para mefedrona y placebo ni para MDMA y placebo se encontraron diferencias significativas (Tabla 5.26 y Figura 5.26).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.26 y Figura 5.26).

ARCI PCAG					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0.00±0.00	0.83±3.27	2.83±3.19		
$AUC_{(0-4h)}$	0.00±0.00	1.67±5.80	4.50±6.95		
$T_{\max(0-4h)}$	0.00	1.00	1.25		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	3.474	0.049	NS	*	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	2.698	0.090	NS	NS	NS
$T_{\max(0-4h)}$	19.395	<0.001	**	**	NS
C-T _(0-4h) (gl=3,110)	1.447	0.170			
1 h			-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.26. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala ARCI PCAG para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.26. Curso temporal para la subescala ARCI PCAG.



5.3.2.2 ARCI MBG (subescala de euforia)

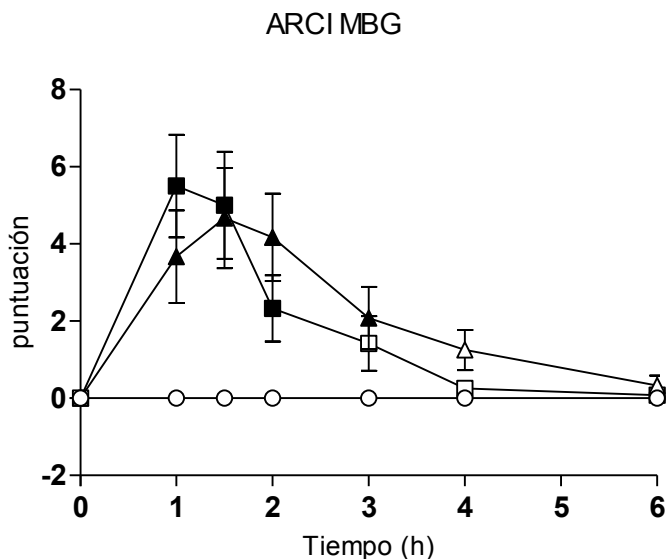
La puntuación en la subescala ARCI MBG aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo asi como también para MDMA y placebo se encontraron diferencias significativas entre la 1 y 2 horas post-administración (Tabla 5.27 y Figura 5.27).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.27 y Figura 5.27).

ARCI MBG					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	6,08±4,48	5,42±4,19		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	9,92±8,45	10,92±9,42		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,00	1,50		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	14,347	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	10,631	0,001	**	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	18,047	<0,001	**	*	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	5,384	<0,001			
1h			**	**	NS
1,5h			**	**	NS
2h			*	**	NS
3h			NS	NS	NS
4h			NS	NS	NS
6h			NS	NS	NS

Tabla 5.27. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala ARCI MBG para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.27. Curso temporal para la subescala ARCI MBG.



5.3.2.3 ARCI LSD (subescala de disforia)

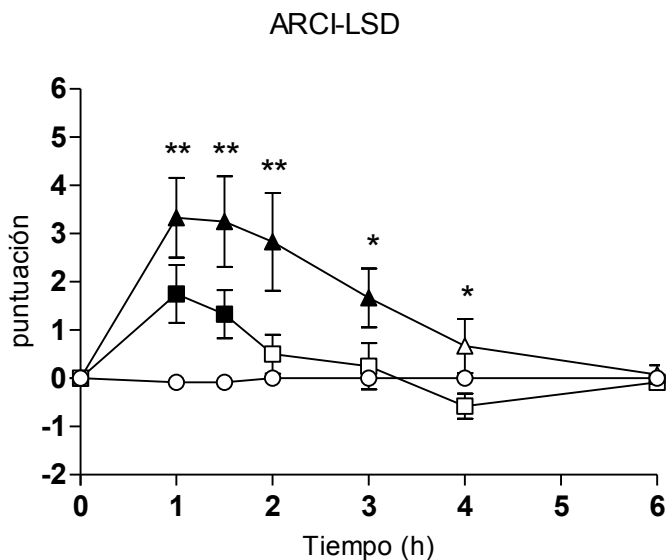
La puntuación en la subescala ARCI LSD aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{max} y el AUC no fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio si se encontraron diferencias para MDMA. La T_{max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a la 1 y 1,5 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre la 1 y 3 horas (Tabla 5.28 y Figura 5.28).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA se detectaron diferencias significativas en el E_{max} y el AUC. No hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias entre la 1 y 4 horas tras la administración (Tabla 5.28 y Figura 5.28).

ARCI LSD					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	-0,08±0,29	2,00±2,49	4,08±3,23		
$AUC_{(0-4h)}$	-0,10±0,36	2,31±3,72	8,25±8,35		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,25	1,25		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X ²	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	13,008	<0,001	NS	**	*
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	10,964	<0,001	NS	**	**
$T_{\max(0-4h)}$	15,953	<0,001	*	**	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	4,609	<0,001			
1 h			**	**	**
1,5 h			*	**	**
2 h			NS	**	**
3 h			NS	**	*
4 h			NS	NS	*
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.28. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala ARCI LSD para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.28. Curso temporal para la subescala ARCI LSD.



5.3.2.4 ARCI BG (subescala de eficiencia intelectual).

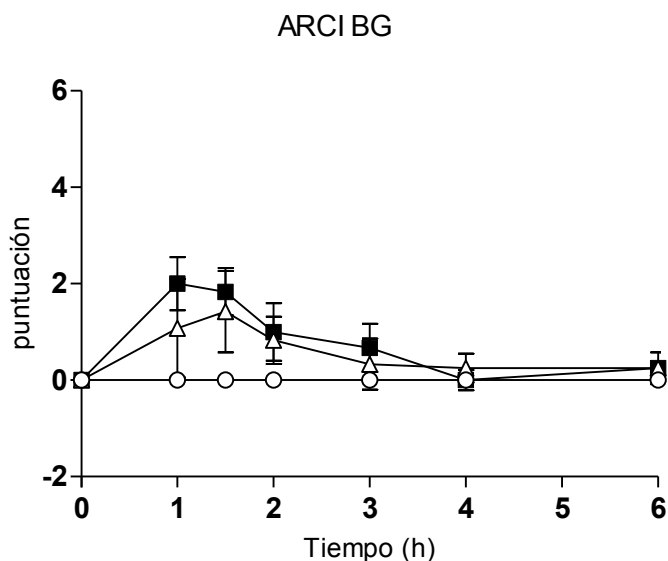
La puntuación en la subescala ARCI LSD aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{\max} , a diferencia del AUC, fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio no se encontraron diferencias para MDMA. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 5.29 y Figura 5.29).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.29 y Figura 5.29).

ARCI BG					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	2,75±2,26	1,58±3,48		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	3,83±3,99	2,60±6,45		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,00	1,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	4,823	0,018	*	NS	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,613	0,096	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$	20,140	<0,001	**	**	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	1,765	0,075			
1 h			-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.29. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala ARCI BG para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.29. Curso temporal para la subescala ARCI BG.



5.3.2.5 ARCI A (subescala de efectos tipo anfetamina).

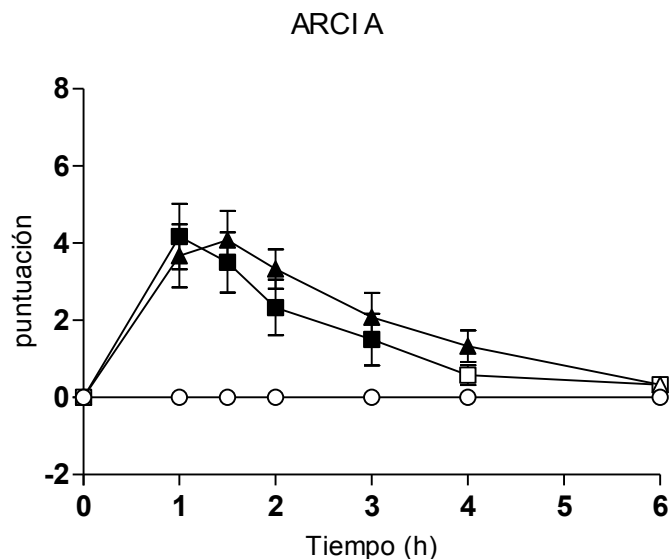
La puntuación en la subescala ARCI A aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entra la 1 y 3 horas post-administración, mientras que para la MDMA fueron entre la 1 y 4 horas (Tabla 5.30 y Figura 5.30).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.30 y Figura 5.30).

ARCI A					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	4,58±2,91	4,50±2,71		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	8,42±6,60	10,04±6,45		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,00	1,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	21,889	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	15,834	<0,001	**	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	20,762	<0,001	**	**	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	7,315	<0,001			
1 h			**	**	NS
1,5 h			**	**	NS
2 h			**	**	NS
3 h			*	**	NS
4 h			NS	*	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.30. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala ARCI A para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.30. Curso temporal para la subescala ARCI A.



5.3.3 Cuestionario de valoración de efectos subjetivos de sustancias con potencial de abuso (VESSPA)

5.3.3.1 VESSPA S (sedación)

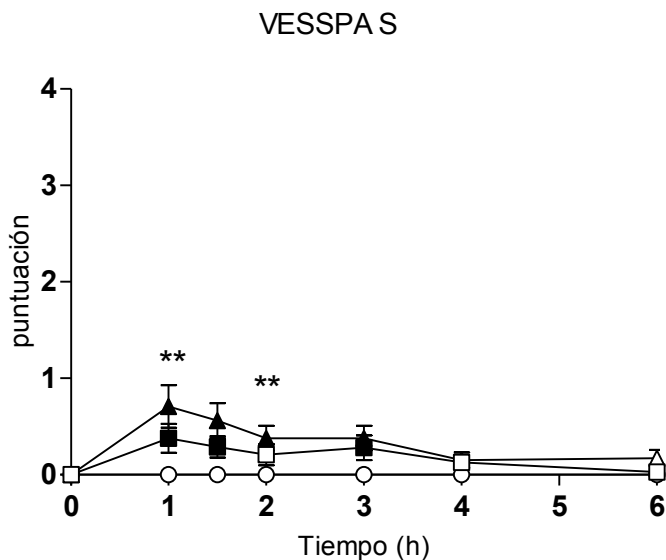
La puntuación en la subescala VESSPA S aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{\max} y el AUC no fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio se encontraron diferencias en el AUC para MDMA. La T_{\max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, no se encontraron diferencias significativas (Tabla 5.31 y Figura 5.31).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias entre la 1 y 3 horas tras la administración (Tabla 5.31 y Figura 5.31).

VESSPA S					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	2,50±3,03	2,17±6,53		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	5,54±8,24	9,25±9,35		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,00	1,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	1,067	0,361	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	8,542	0,002	NS	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	15,297	<0,001	*	*	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	4,143	<0,001			
1 h			**	**	**
1,5 h			**	**	**
2 h				**	**
3 h			**	**	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.31. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala VESSPA S para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.31. Curso temporal para la subescala VESSPA S.



5.3.3.2 VESSPA SA (somatización ansiosa)

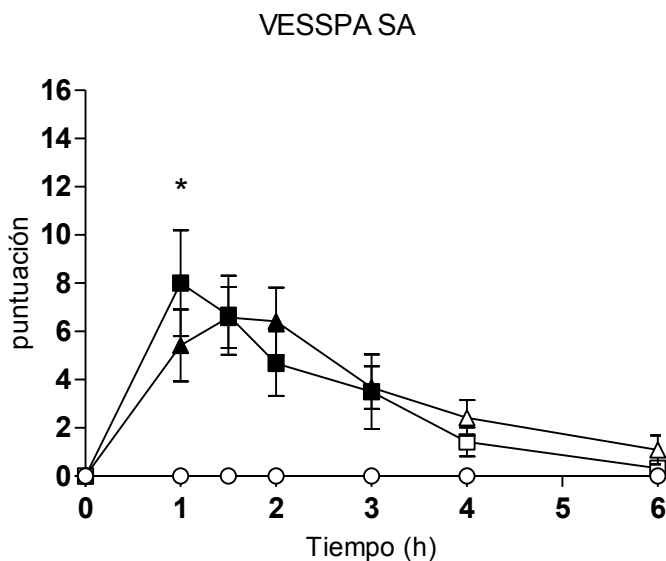
La puntuación en la subescala VESSPA SA aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entra las 1 y 3 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre la 1 y 4 horas (Tabla 5.32 y Figura 5.32).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a la 1 hora tras la administración (Tabla 5.32 y Figura 5.32).

VESSPA SA					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	8,42±7,33	7,50±4,72		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	17,04±16,20	17,04±10,82		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,00	1,50		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	14,648	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	10,980	<0,001	**	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$ *	20,591	<0,001	**	**	NS
C-T _(0-4h) (gl=3,110)	6,579	<0,001			
1 h			**	**	*
1,5 h			**	**	NS
2 h			**	**	NS
3 h			**	**	NS
4 h			NS	*	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.32. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala VESSPA SA para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.32. Curso temporal para la subescala VESSPA SA.



5.3.3.3 VESSPA CP (subescala cambios de percepción)

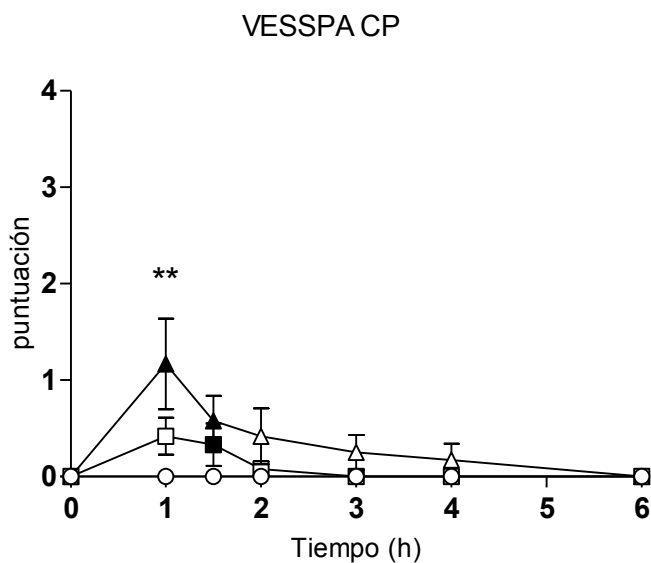
La puntuación en la subescala VESSPA CP aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{max} y el AUC no fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio se encontraron diferencias en el AUC para MDMA. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 2 horas post-administración, mientras que para la MDMA fueron a la 1 y 1,5 horas (Tabla 5.33 y Figura 5.33).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a la 1 hora tras la administración (Tabla 5.33 y Figura 5.33).

VESSPA CP					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	0,80±0,23	0,50±1,17		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	1,01±0,29	1,81±2,59		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,00	0,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	1,737	0,199	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	5,663	0,010	NS	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	2,600	0,273	-	-	-
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	2,393	0,013			
1 h			NS	**	**
1,5 h			NS	*	NS
2 h			**	NS	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.33. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala VESSPA CP para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.33. Curso temporal para la subescala VESSPA CP.



5.3.3.4 VESSPA PCS (placer y contacto social)

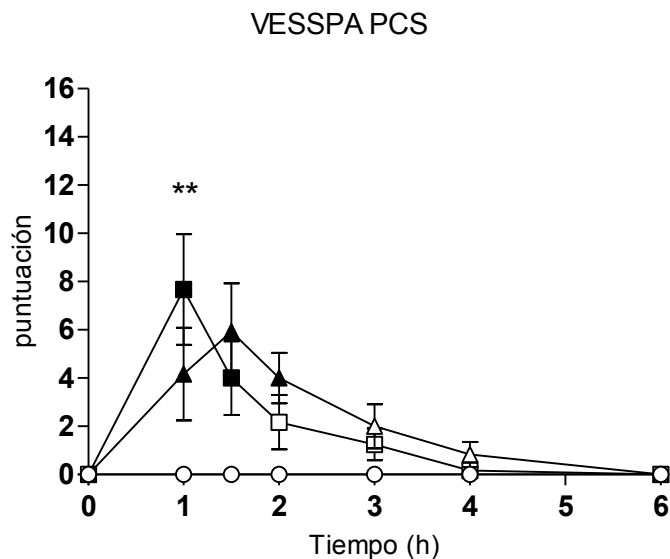
La puntuación en la subescala VESSPA PCS aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 1 y 1,5 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre la 1 y 2 horas (Tabla 5.34 y Figura 5.34).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a la 1 hora tras la administración (Tabla 5.34 y Figura 5.34).

VESSPA PCS					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	7,92±7,72	7,00±6,59		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	10,71±11,77	11,50±11,36		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,00	1,5		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/X2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	9,249	0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	6,644	0,006	*	*	NS
$T_{\max(0-4h)}$	15,050	0,001	*	*	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	4,601	<0,001			
1 h			**	**	**
1,5 h			**	**	NS
2 h			NS	**	NS
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.34. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala VESSPA PCS para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.34. Curso temporal para la subescala VESSPA PCS.



5.3.3.5 VESSPA AE (subescala actividad y energía)

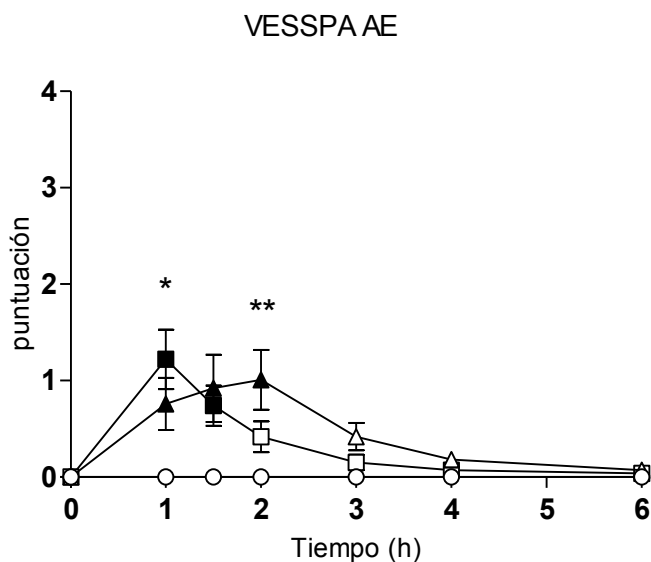
La puntuación en la subescala VESSPA AE aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 1 y 1,5 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre la 1 y 2 horas (Tabla 5.35 y Figura 5.35).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias a la 1 y 2 horas tras la administración (Tabla 5.35 y Figura 5.35).

VESSPA AE					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	7,67±6,27	7,33±6,75		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	10,71±9,62	13,79±14,51		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	1,00	1,50		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	10,984	<0,001	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	7,309	0,004	*	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	20,591	<0,001	**	**	NS
C-T _(0-4h) (gl=3,110)	5,411	<0,001			
1 h			**	**	*
1,5 h			**	**	NS
2 h			NS	**	**
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.35 Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala VESSPA AE para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.35. Curso temporal para la subescala VESSPA AE.



5.3.3.6 VESSPA SP (subescala de sintomatología psicótica)

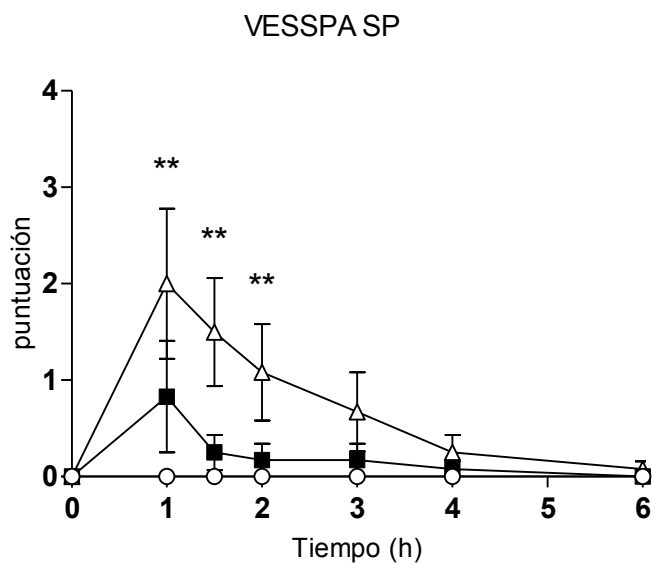
La puntuación en la subescala VESSPA SP aumentó tras la administración de mefedrona y MDMA. Para mefedrona las diferencias en el E_{\max} y el AUC no fueron estadísticamente significativas frente a placebo, en cambio se encontraron diferencias para MDMA. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas a las 1 hora post-administración, mientras que para MDMA fueron entre la 1 y 2 horas (Tabla 5.36 y Figura 5.36).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} . Sin embargo, a lo largo del curso temporal se mostraron diferencias entre la 1 y 2 horas tras la administración (Tabla 5.36 y Figura 5.36).

VESSPA SP					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,00	0,83±1,99	2,17±2,69		
$AUC_{(0-4h)}$	0,00±0,00	1,08±2,84	3,85±5,40		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,00	1,00		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	5,699	0,010	NS	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	5,900	0,009	NS	**	NS
$T_{\max(0-4h)}$	11,143	0,004	NS	*	NS
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	3,905	<0,001			
1 h			*	**	**
1,5 h			NS	**	**
2 h			NS	**	**
3 h			NS	NS	NS
4 h			NS	NS	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.36. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la subescala VESSPA SP para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.36. Curso temporal para la subescala VESSPA SP.



5.4 Rendimiento psicomotor

5.4.1 Test de Sustitución de Dígitos por Sustitución (DSST)

5.4.1.1 Respuestas totales

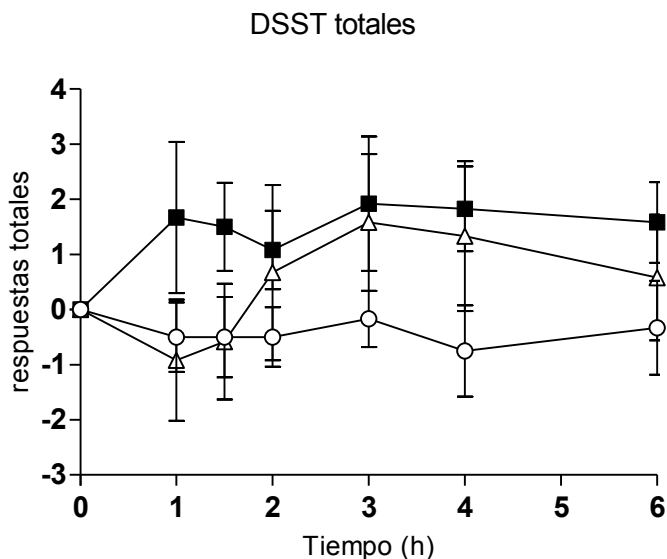
El número de respuestas correctas aumentaron tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ninguna de las sustancias las diferencias en el E_{max} ni el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{max} tampoco mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo ni se encontraron diferencias en el curso temporal (Tabla 5.37 y Figura 5.37).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.37 y Figura 5.37).

DSST totales					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	-0,33±3,73	3,08±5,60	1,50±6,78		
$AUC_{(0-4h)}$	1,94±9,20	1,77±12,34	-1,54±4,20		
$T_{\max(0-4h)}$	2,00	1,25	1,25		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	1,526	0,240	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,171	0,138	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$	3,659	0,161	-	-	-
C-T _(0-4h) (gl=3,110)	0,956	0,486	-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.37. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) del DSST totales para el E_{\max} , AUC, T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.37. Curso temporal para el DSST totales.



5.4.1.2 Respuestas correctas

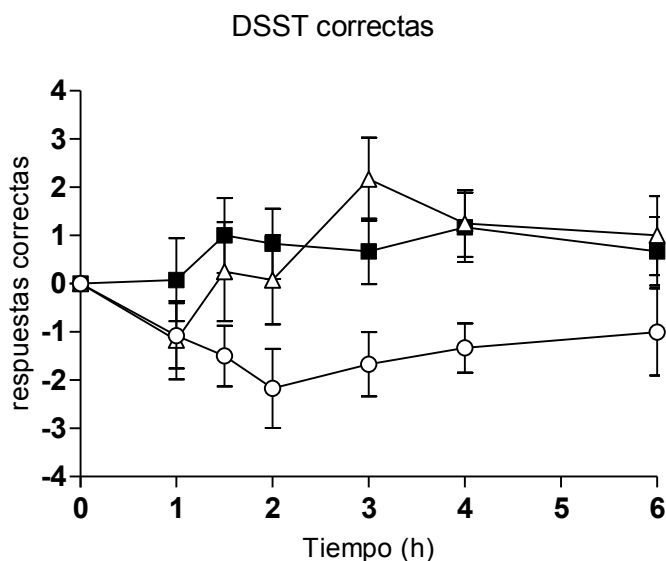
El número de respuestas correctas aumentaron tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} no mostro diferencias significativas en ambas condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, para mefedrona y placebo se encontraron diferencias significativas entra las 1,5 y 4 horas post-administración, mientras que para MDMA fueron entre las 2 y 4 horas (Tabla 5.38 y Figura 5.38).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.38 y Figura 5.38).

DSST correctas					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	-3,58±2,87	1,50±3,94	2,00±4,35		
$AUC_{(0-4h)}$	-5,52±5,52	2,44±6,66	2,10±7,21		
$T_{\max(0-4h)}$	1,75	2,00	1,25		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	8,801	0,002	**	**	NS
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	4,993	0,016	*	*	NS
$T_{\max(0-4h)}$	1,256	0,534	-	-	-
$C-T_{(0-4h)}$ (gl=3,110)	2,551	0,008			
1 h			NS	NS	NS
1,5 h			**	NS	NS
2 h			**	*	NS
3 h			*	**	NS
4 h			**	**	NS
6 h			NS	NS	NS

Tabla 5.38. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) del DSST correctas para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.38. Curso temporal para el DSST correctas.



5.4.2 Ala de Maddox

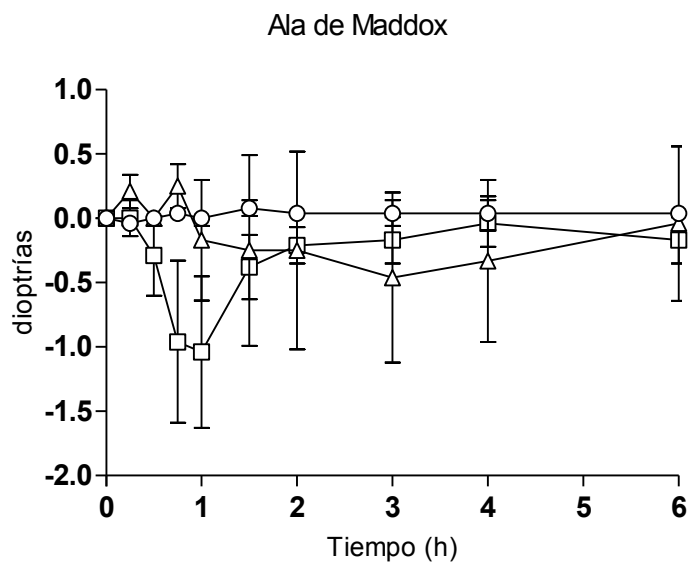
El ala de Maddox no mostró diferencias significativas en la exoforia tras la administración de mefedrona y MDMA. Para ambas sustancias las diferencias en el E_{\max} y el AUC no fueron estadísticamente significativas frente a placebo. La T_{\max} no mostró diferencias significativas en ninguna de las condiciones frente a placebo. En referencia al curso temporal, no se encontraron diferencias significativas para mefedrona y placebo ni para MDMA y placebo (Tabla 5.39 y Figura 5.39).

En el análisis estadístico comparativo entre mefedrona y MDMA no se detectaron diferencias significativas en el E_{\max} ni el AUC. Tampoco hubo diferencias significativas en el T_{\max} ni a lo largo del curso temporal (Tabla 5.39 y Figura 5.39).

Ala de Maddox					
	Placebo	Mefedrona	MDMA		
$E_{\max(0-4h)}$	0,00±0,47	-1,25±2,41	-1,17±2,18		
$AUC_{(0-4h)}$	0,13±0,80	-1,236±2,46	-0,89±6,88		
$T_{\max(0-4h)}$	0,00	0,38	1,25		
Comparación múltiple					
Tukey/Wilcoxon					
	ANOVA		Placebo		Mefedrona
	F/ X^2	p-valor	Mefedrona	MDMA	MDMA
$E_{\max(0-4h)}$ (gl=2,22)	2,398	0,114	-	-	-
$AUC_{(0-4h)}$ (gl=2,22)	0,307	0,739	-	-	-
$T_{\max(0-4h)}$	4,439	0,109	-	-	-
C-T _(0-4h) (gl=3,176)	1,000	0,459	-	-	-
0,25 h			-	-	-
0,5 h			-	-	-
0,75 h			-	-	-
1 h			-	-	-
1,5 h			-	-	-
2 h			-	-	-
3 h			-	-	-
4 h			-	-	-
6 h			-	-	-

Tabla 5.39. Valores y análisis estadístico (ANOVA y test de Tukey/Wilcoxon) de la ala de Maddox para el E_{\max} , AUC , T_{\max} y el curso temporal.

Figura 5.39. Curso temporal para el ala de Maddox.



5.5 Variables farmacocinéticas

A continuación se presentan los resultados de las concentraciones plasmáticas y los parámetros farmacocinéticos calculados para mefedrona y MDMA.

5.5.1 Mefedrona

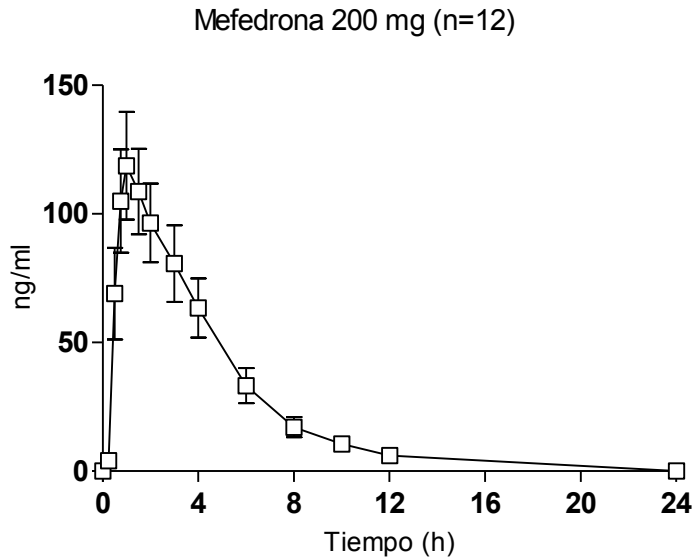
Los valores promedio de C_{max} tras la administración de mefedrona fueron de 134,64 ng/ml y la T_{max} se alcanzó a las 1,25 horas. Respecto a la $T_{1/2}$ esta fue de 2,1 horas. Para la AUC_{0-12} y AUC_{0-24} los valores promedios fueron de 519,50 y 556,24 $ng/ml \cdot h^{-1}$, respectivamente (Tabla 5.40 y Figura 5.40). Cabe destacar que la $T_{1/2}$ de la mefedrona fue mucho menor que la de MDMA (Tabla 5.41 y Figura 5.41).

Mefedrona 200mg (N=12)		
	Promedio±DE	Rango
C_{max} (ng/ml)	134,64±63,55	51,75-218,30
AUC_{0-12} (ng/ml·h ⁻¹)	519,50±287,01	120,13-991,79
AUC_{0-24} (ng/ml·h ⁻¹)	556,24±320,19	120,13-1091,99
T_{max} (h)	1,25	0,5-4
K_e (h ⁻¹)	0,33±0,07	0,26-0,42
$T_{1/2}$ (h)	2,15±0,41	1,65-2,66

N: número de sujetos; DE: desviación estándar.

Tabla 5.40. Concentraciones plasmáticas de mefedrona y parámetros farmacocinéticos.

Figura 5.40. Curso temporal para las concentraciones de mefedrona.



5.5.2 MDMA y metabolitos

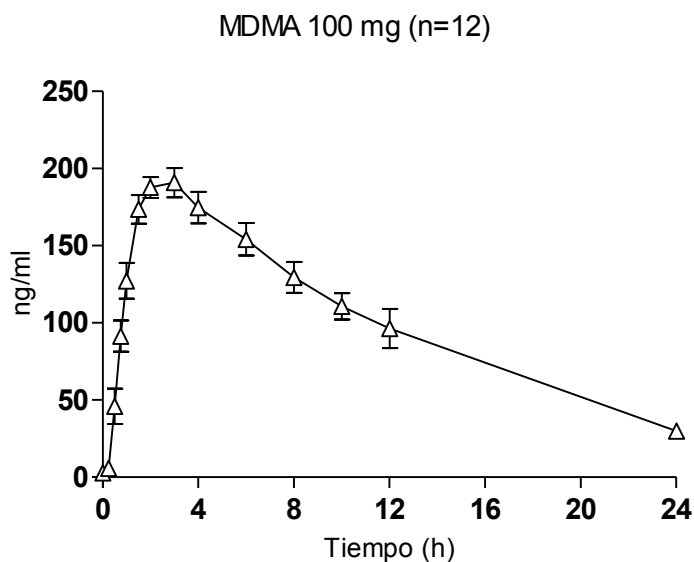
Los valores promedio de C_{max} tras la administración de MDMA fueron de 202,82 ng/ml y la T_{max} se alcanzó a las 2 horas. Respecto a la $T_{1/2}$ esta fue de 7,89 horas. Para la AUC_{0-12} y AUC_{0-24} los valores promedios fueron de 1649,49 y 2407,42 $ng/ml \cdot h^{-1}$, respectivamente (Tabla 5.41 y Figura 5.41).

MDMA 100 mg (N=12)		
	Promedio±DE	Rango
C_{max} (ng/ml)	202,82±31,18	160,15-262,39
AUC_{0-12} (ng/ml·h ⁻¹)	1649,49±308,45	2224,37-1243,46
AUC_{0-24} (ng/ml·h ⁻¹)	2407,42±630,66	1461,75-3802,72
T_{max} (h)	2,00	1,5-4
K_e (h ⁻¹)	0,09±0,03	0,06-0,12
$T_{1/2}$ (h)	7,89±2,15	4,33-11,47

N: número de sujetos; DE: desviación estándar.

Tabla 5.41. Concentraciones plasmáticas de MDMA y parámetros farmacocinéticos.

Figura 5.41. Curso temporal para las concentraciones de MDMA.



Para los metabolitos de la MDMA, el valor promedio de C_{max} de la 4-hidroxi-3-metoximetanfetamina (HMMA) fue de 194,26 ng/ml, y la T_{max} se alcanzó a las 3, horas. Respecto a la $T_{1/2}$ esta fue de 7,89 horas. Para la AUC_{0-12} y AUC_{0-24} los valores promedios fueron de 1414,17 y 2037,60 ng/ml·h⁻¹, respectivamente. Para la 3,4-

metilenedioxianfetamina (MDA) y la 4-hidroxi-3-metoxianfetamina (HMA) los valores promedio de C_{max} fueron de 11,42 ng/ml, y 6,89 ng/ml, y la T_{max} se alcanzó a las 8 y 6 horas respectivamente. Los valores promedios para la AUC_{0-12} de MDA y HMA fueron de 103,42 ng/ml·h⁻¹ y 62,20 ng/ml·h⁻¹ y para la AUC_{0-24} de 103,42 ng/ml·h⁻¹ y 70,97 ng/ml·h⁻¹, respectivamente (Tabla 5.42 y Figura 5.42).

Metabolitos MDMA (N=12)			
		Promedio±DE	Rango
HMMA	C_{max} (ng/ml)	194,26±69,33	40,20-299,74
	AUC_{0-12} (ng/ml·h ⁻¹)	1414,17±486,78	359,84-2254,84
	AUC_{0-24} (ng/ml·h ⁻¹)	2037,60±681,48	564,05-3128,84
	T_{max} (h)	3	1,5-4
	K_e (h ⁻¹)	0,08±0,02	0,07-0,13
	$T_{1/2}$ (h)	9,47±2,55	4,33-11,47
MDA	C_{max} (ng/ml)	11,42±3,4	160,15-262,39
	AUC_{0-12} (ng/ml·h ⁻¹)	103,42±32,13	59,75-163,96
	AUC_{0-24} (ng/ml·h ⁻¹)	182±57,55	110,25-293,33
	T_{max} (h)	8	6-12
	K_e (h ⁻¹)	0,09±0,07	0,03-0,31
	$T_{1/2}$ (h)	12,22±7,38	2,27-26,74
HMA	C_{max} (ng/ml)	6,89±2,45	3,71-11,06
	AUC_{0-12} (ng/ml·h ⁻¹)	62,20±24,88	22,21-113,42
	AUC_{0-24} (ng/ml·h ⁻¹)	123,79±50,87	45,59-237,90
	T_{max} (h)	6	3-12
	K_e (h ⁻¹)	0,02±0,02	0,01-0,05
	$T_{1/2}$ (h)	70,97±133,92	13,95-474,21

Tabla 5.42. Concentraciones plasmáticas de HMMA, MDA y HMA y parámetros farmacocinéticos.

Metabolitos MDMA

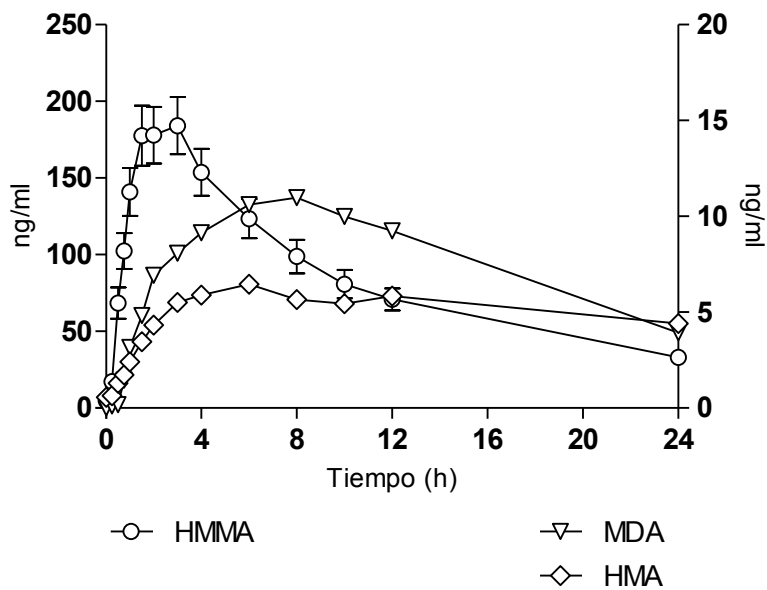


Figura 5.42. Curso temporal para las concentraciones de HMMA, MDA y HMA.

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

La relevancia de estos resultados radica en que se evalúa por primera vez la Farmacología humana de la mefedrona y su potencial de abuso comparativo con la MDMA. Como ya se ha comentado anteriormente, no existen, hasta la fecha de redacción de esta Tesis doctoral, datos experimentales sobre los efectos farmacológicos de la mefedrona ni de su farmacocinética en humanos.

Cabe destacar que los resultados de esta Tesis doctoral respecto a la MDMA son congruentes y similares a los que se han observado en múltiples estudios experimentales previos ya publicados. Como era de esperar se parecen a los publicados por el grupo del IMIM ya que se utilizan casi las mismas herramientas de evaluación pero también a los de grupos norteamericanos, holandeses y suizos.

La MDMA en nuestras condiciones experimentales produjo sus efectos psicoestimulantes prototípicos tanto a nivel fisiológico como de efectos subjetivos. La MDMA incrementó la presión arterial y la frecuencia cardíaca, provocó midriasis pero como ocurre en muchos de los estudios no aumentó de forma significativa la temperatura corporal. No modificó de forma significativa el rendimiento psicomotor. Además los sujetos refirieron sensaciones de euforia, bienestar, placer, y cambios leves en las percepciones, todos ellos ya descritos anteriormente para esta sustancia. No aparecieron efectos alucinógenos como ocurre con la mayoría de trabajos experimentales a dosis única publicados. En cuanto a los parámetros farmacocinéticos y metabolismo, los resultados son de nuevo congruentes con los previos del grupo del IMIM y los publicados por otros autores.

En cuanto a la mefedrona, que es el interés de esta memoria, provocó efectos similares a los observados por la MDMA y se pudieron determinar sus principales parámetros farmacocinéticos. Es muy relevante entre los hallazgos que la mefedrona tiene una semivida de eliminación mucho menor que la MDMA y esto concuerda con una menor duración de sus efectos.

Este apartado se ha organizado de acuerdo a las variables estudiadas que evalúan las propiedades farmacodinámicas (efectos fisiológicos, efectos subjetivos y potencial de abuso y rendimiento psicomotor) y farmacocinéticas de la mefedrona, todos ellos, como ya se ha comentado, comparados con la MDMA.

Propiedades farmacodinámicas

Efectos fisiológicos

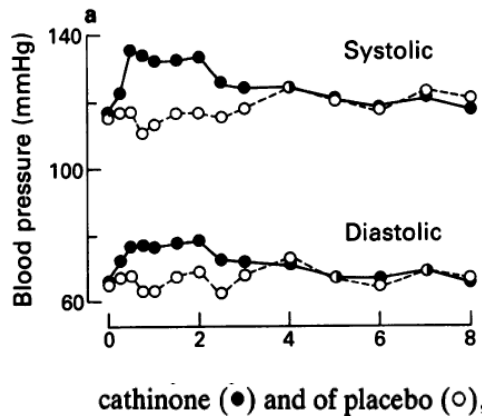
La administración de mefedrona por vía oral a dosis de 200 mg provocó un incremento máximo respecto la basal (E_{max}) de la PAS de 34 mmHg y de la FC de 28 lpm a los 45 minutos (0,75 h) que se normalizó a las 2 horas tras la administración. Si lo comparamos con la MDMA, ésta a dosis de 100 mg provocó una E_{max} de 34 mmHg en la PAS y de 19 lpm en la FC a las 1-1,5 horas que se normalizaron a las 3 horas tras la administración. Ambas sustancias produjeron efectos discretos en la PAD con E_{max} de 12-15 mmHg aproximadamente a los 45 minutos (0,75 h) post-administración.

Como se ha comentado al inicio de esta discusión los efectos cardiovasculares producidos por la MDMA son concordantes con los previamente descritos en la literatura tras su administración a dosis única (Farré, 2004; 2007; 2015 b; Liechti, 2000 a; 2000 b; 2000 c; 2000 d; Pardo-Lozano, 2014, Peiró, 2013).

En sujetos consumidores de mefedrona y de éxtasis en condiciones reales (ambientes nocturnos, discoteca, clubs...) se han descrito estas elevaciones de la PA y FC, que en algunas ocasiones se presentan en urgencias como episodios de hipertensión arterial o emergencia hipertensiva, taquicardia, palpitaciones, vasoconstricción periférica y dolor torácico. Los incrementos de PA y FC son responsables de un aumento del gasto cardíaco, que podría ser en parte causa de otros efectos cardiovasculares como dolor torácico o angina de pecho (Durham, 2011; James, 2011; Maskell, 2011; Nicholson, 2010; Regan, 2011; Sivagnanam, 2013; Wood, 2010 b).

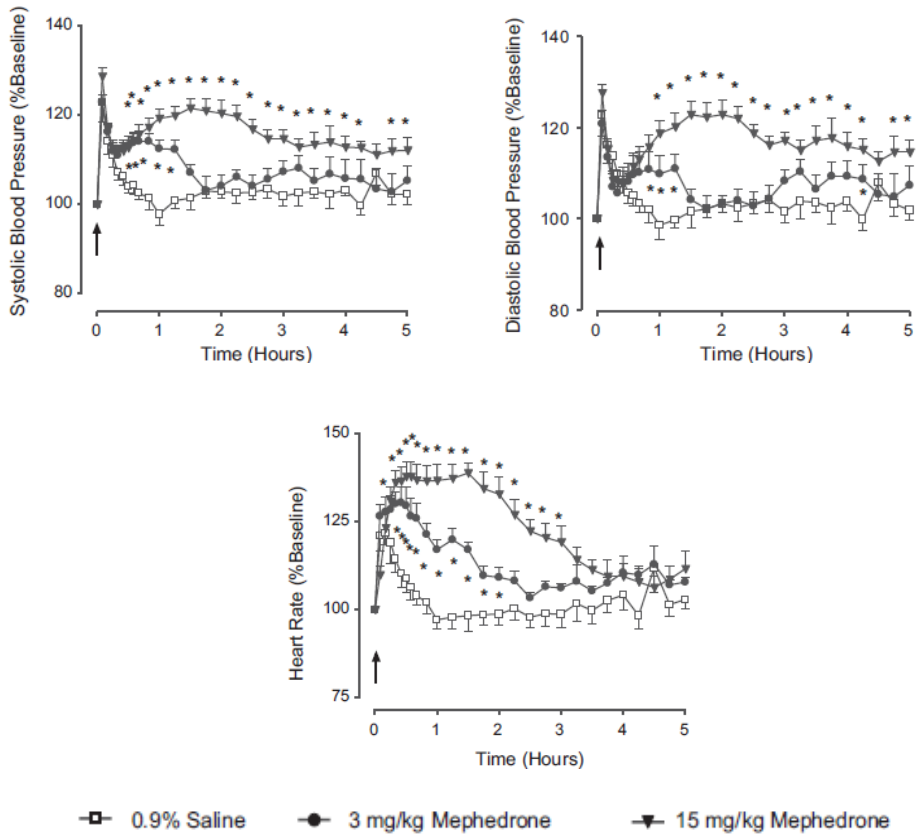
Si se comparan estos resultados con los obtenidos con otras catinonas, son similares también a los publicados. Debe destacarse que tras la administración de catinona en voluntarios sanos a una dosis de 0,5 mg/kg los efectos cardiovasculares son prácticamente superponibles a los producidos por la mefedrona, tanto en magnitud como en curso temporal (Brenneisen, 1990; Figura 6.1) así como los descritos en casos de intoxicación por catinona (Al Suwaidi, 2013).

Figura 6.1. Efectos cardiovasculares agudos tras la administración controlada de catinona (tomada de Brenneisen, 1990).



Los resultados obtenidos son consistentes con los efectos hemodinámicos documentados en dos estudios experimentales en los cuales se administró mefedrona por vía intravenosa (3 mg/kg) (Varner, 2013), y subcutánea (3-15 mg/kg) en el que además se evaluaron parámetros ecocardiográficos (Meng, 2012). En ambos estudios la administración de mefedrona en ratas provocó un incremento significativo de la PA y la FC (Figura 5.2).

Figura 6.2. Efectos cardiovasculares agudos tras la administración de mefedrona en ratas (tomada de Meng, 2012).



Es interesante destacar que la mefedrona por vía intravenosa (0,3 y 1 mg/kg) aumenta significativamente la fracción de eyección, el gasto cardíaco y la contractilidad, mostrando un efecto ionotrópico positivo (Meng, 2012). Por tanto, podríamos considerar que la mefedrona no es directamente proarrítmica pero puede contribuir significativamente a la aparición de toxicidad cardiovascular. Este hallazgo preclínico difiere respecto a resultado experimentales en humanos tras la administración de MDMA, que demuestran aumentos de la PA, la FC y el gasto cardíaco sin incrementos de la fracción de eyección ni la

contractibilidad que aumentaría la demanda miocárdica de oxígeno y por tanto el riesgo cardiovascular (Lester, 2000).

Por lo que respecta al mecanismo de acción responsable de los efectos cardiovasculares de la mefedrona se desconoce. En animales de experimentación la administración previa de un inhibidor irreversible y competitivo del transportador vesicular de monoaminas (reserpina) provoca una reducción de la duración de los efectos cardiovasculares inducidos por la mefedrona sin disminuir significativamente la magnitud de éstos (Meng, 2013). En el caso de la preadministración de antagonistas α -adrenérgicos no selectivos (fentolamina) produce una disminución de la PA mientras que la administración de antagonistas β -1-adrenérgicos (atenolol), produce una disminución de la FC (Varner, 2013). Estos resultados confirmarían la liberación de NE por la mefedrona así como su actividad agonista directa sobre los receptores adrenérgicos.

En el caso de la MDMA, el mecanismo propuesto sería simpaticomimético de forma similar, ya que ambos producen liberación de NE a concentraciones similares en modelos experimentales y en humanos. Así, las concentraciones plasmáticas de NE aumentan de forma significativa tras la administración de MDMA. En humanos la preadministración de inhibidores de la recaptación de NE (reboxetina) e inhibidores de la recaptación de 5-HT y NE (duloxetina) reducen los efectos cardiovasculares citados (Hysek 2011, 2012 a). Los antagonistas α -1- β -adrenérgicos (carvedilol) producen una disminución de la PAS y la FC, los antagonistas α -1-adrenérgicos (doxazosina) disminuyen la PAS, los antagonistas β -adrenérgicos no selectivo (pindolol) la FC, mientras que los antagonistas dopaminérgicos o serotoninérgicos no los modifican (Hysek, 2010; 2012 b; 2012 c; 2013 a).

En cuanto al diámetro pupilar, la mefedrona aumentó el DP max 0,87 mm y 0,37 mm el DP min respecto a la basal a los 45 minutos tras la administración, mientras los E_{max} para la MDMA se alcanzaron a las 1,5 horas post-administración con un DP max de 1,76 mm y DP min de 1,38 mm. En este caso, la dilatación pupilar inducida por la mefedrona fue significativamente menor comparado con la MDMA.

Como ya ha comentado la midriasis producido por la MDMA es congruente con lo previamente descritos en la literatura tras su administración a dosis única (de la Torre, 2000 a; 2004 a; Farré, 2004; 2007; 2015 b; Mas, 1999; Peiró, 2013)

La midriasis es un signo clínico característico de las intoxicaciones agudas por MDMA y anfetaminas. En términos absolutos y para que nos permita interpretar su relevancia clínica, el DP max que presentaron los sujetos tras la administración de mefedrona fue de 3,9 mm frente a los 4,3 mm de la MDMA. El aumento de diámetro pupilar objetivado en este estudio podría explicar que la midriasis haya sido descrita por los consumidores como un efecto asociado al consumo de mefedrona y que por su menor duración e intensidad en comparación con la MDMA no sea tan frecuentemente detectada en los casos de intoxicación aguda.

El mecanismo de acción de la midriasis inducida por la MDMA y las anfetaminas no está del todo establecido. Se ha atribuido a la estimulación simpática del músculo dilatador de la pupila, a la estimulación de los receptores α -2-adrenérgicos mediado por el sistema serotoninérgico y a la inhibición del sistema parasimpático (Liechti, 2012 d).

No existen datos acerca del mecanismo de acción de la midriasis producida por mefedrona. En el caso de la MDMA, en humanos la pre-administración con inhibidores de la recaptación de NE (reboxetina) y de 5-HT y NE (duloxetina) disminuyen la midriasis mientras los antagonista adrenérgicos no producen cambios (Hysek, 2011; 2012

a). Estos hallazgos sugieren que la midriasis inducida por la MDMA está mediada por la liberación de NE y 5-HT y posiblemente la mefedrona comparta este mecanismo.

La administración de mefedrona y MDMA no provocó cambios de temperatura estadísticamente relevantes frente a placebo. En este caso no sabemos si los mínimos cambios inducidos por ambas sustancias y el número limitado de sujetos incluidos en el estudio podrían influir en el hecho de no haber encontrado diferencias respecto a placebo.

Sin embargo, el análisis del curso temporal mostró que la mefedrona presenta un curso bifásico. Este fenómeno, anteriormente estudiado para la MDMA, consiste en un descenso de la temperatura en la primera hora post-administración (fase de hipotermia) seguido de un ascenso de temperatura posterior (fase de hipertermia). Para ambas condiciones se objetivó un descenso de la temperatura a los 30 minutos y una elevación máximas a las 2 horas tras la administración con diferencias significativas puntuales en el curso temporal.

El resultado de la MDMA en la temperatura coincide globalmente con los publicados anteriormente tras la administración de una dosis única (de la Torre, 2000 a; 2004 a; Farré, 2004; 2007; 2015 b; Mas, 1999, Peiró, 2013, Vollenweider, 1998).

A diferencia de la MDMA, la hipertermia no se ha descrito en casos de intoxicación por mefedrona aunque si se han reportado cambios de temperatura corporal, frialdad y coloración azulada en los dedos (Schifano, 2011). Únicamente mencionar que existen otros factores externos como aglomeraciones de personas, ejercicio, temperaturas elevadas, y deshidratación (“festivales musicales”, “raves”, “nightclubs”, “afterhours”...) que pueden favorecer la hipertermia e históricamente han estado vinculado al consumo de éxtasis (Ridpath, 2014). En el

caso comentar que la mefedrona se consume tanto en estas condiciones como en ambientes más tranquilos (Lea, 2011).

El mecanismo de acción responsable de los cambios de temperatura causados por la mefedrona (hipotermia/hipertermia) se desconoce. En animales de experimentación la administración previa de antagonistas α -1-adrenérgicos (prazosina) y los antagonistas D_1 (SCH23390) prolongan la duración de la hipotermia inducida por la mefedrona. Paradójicamente para la MDMA se produjo el mismo efecto tras el tratamiento con antagonistas α -2-adrenérgicos (BRL 44408) y antagonistas D_2 (Bexis 2006; Green, 2005). Se desconoce a que puedan ser debidas estas diferencias ya que ambas sustancias tienen afinidades similares para los receptores α -2-adrenérgico y dopaminérgicos (Simmler, 2013).

En humanos la preadministración con antagonistas $5\text{-HT}_{2A/2C}$ (ketanserina) disminuye la hipertermia inducida por la MDMA mientras los antagonistas D_2 (haloperidol) no producen cambios (Liechti, 2000 a, b). Esto indicaría que la DA and 5-HT están implicados en la inducción de hipertermia por la MDMA.

En roedores los cambios en la temperatura rectal y en la cola son indicadores de una disregulación térmica a nivel central y del tono vascular periférico. La administración de mefedrona, al contrario que la MDMA, produce una disminución de la temperatura rectal de poca intensidad y duración mientras el descenso de temperatura en la cola mediado por los receptores α -1 y α -2-adrenérgicos es mucho más prolongado. Estos resultados confirmarían de nuevo la liberación de NE por la mefedrona así como su actividad agonista directa sobre los receptores adrenérgicos.

Se ha extrapolado que este mecanismo de vasoconstricción periférica sea el responsable de la frialdad y cianosis en los dedos reportado por los consumidores de mefedrona (Schifano, 2011, Winstock, 2011 b).

Efectos subjetivos y potencial de abuso

Tras la administración de mefedrona los sujetos puntuaron en todas las escalas/subescalas que miden euforia y sensación de bienestar que incluían “EAV (Escala Analógica Visual) colocado”, “EAV buenos efectos”, “EAV le gusta el fármaco” y la subescalas MBG (euforia) del cuestionario Addiction Research Center Inventory-49 items short form (ARCI) y PCS (Placer y Contacto Social) del cuestionario de Valoración de los Efectos Subjetivos de Sustancias con Potencial de Abuso (VESSPA). También se obtuvieron puntuaciones en las escalas/subescalas que miden efectos estimulante que fueron “EAV estimulado”, las subescalas BG (eficiencia intelectual) y A (efecto tipo anfetamínico) del cuestionario ARCI y la subescala AE (Actividad y Energía) del cuestionario VESSPA. Todas ellas con aumentos significativos respecto a placebo.

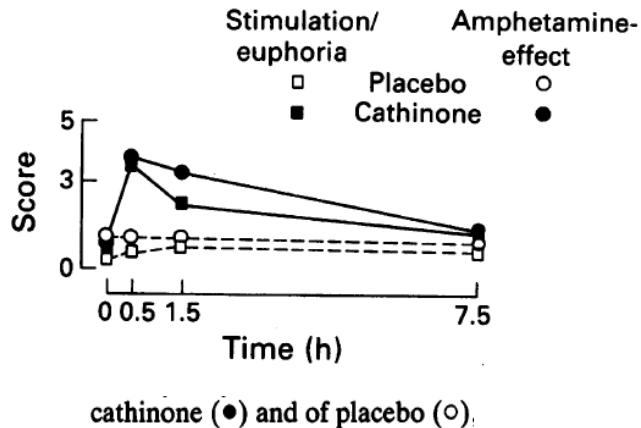
En general, estos efectos son congruentes con los reportados en foros, páginas web y encuestas por los consumidores de mefedrona cuando recuerdan que sintieron bajo los efectos de la sustancia en condiciones naturales de consumo (no experimentales) (Measham, 2010; Schifano, 2011; Winstock, 2011 b; EMCDDA, 2013). También con los descritos tras la administración de catinona (Brenneisen, 1990).

Efectos de euforia, bienestar, sensación de placer y estimulación de similar magnitud se observaron tras la administración de MDMA. Estos resultados coinciden con los de otros estudios en los que se ha demostrado que la administración experimental de MDMA a dosis única, así como la administración de anfetaminas, producen sensación de euforia y bienestar y estimulación (Hernández-López, 2002; Farré, 2004; 2007; 2015 b; Dumont, 2008; Peiro, 2013; de Sousa, 2014).

Los efectos máximos producidos por la mefedrona fueron similares en magnitud a los de la MDMA (EAV 30-40 mm) e incluso ligeramente superiores en el caso de las subescalas de ARCI y VESSPA, pero se diferenciaron claramente entre ellos por el curso temporal. Los inducidos por la mefedrona se iniciaron aproximadamente a los 30 minutos, siendo máximos entre los 45 minutos (0,75 h) y 1 hora post-administración y persistiendo hasta como máximo 2-3 horas. Este inicio más rápido de los efectos con una duración menor en comparación con la MDMA (inicio a los 45 minutos-1 hora, efectos máximos 1,5 horas y duración total de 4 horas) mostró diferencias significativas entre los 30 minutos (0,5 h) y hasta las 2 horas post-administración. Es decir, la mefedrona produce sus efectos máximos e incluso empiezan a descender cuando los inducidos por la MDMA aún no han alcanzado el máximo. Esta menor duración podría deberse a que la mefedrona tiene una semivida de eliminación mucho más corta que la MDMA (ver apartado 1.2.6).

Comparando estos resultados con los obtenidos con otras catinonas cabe destacar que son muy similares a los producidos tras la administración de catinona en voluntarios sanos a una dosis de 0,5 mg/kg (Brenneisen 1990, Figura 6.3).

Figura 6.3. Efectos subjetivos agudos tras la administración controlada de catinona (tomada de Brenneisen, 1990).



El principal mecanismo implicado en los efectos gratificantes (euforia, placer, bienestar, felicidad) es la acción del sistema dopaminérgico en el circuito de recompensa.

Para la MDMA existe una fuerte evidencia que su administración en animales de experimentación produce un aumento de dopamina en el núcleo accumbens que está íntimamente implicado en las sensaciones reforzadoras/gratificantes. Este incremento de dopamina también producido tras la administración de cocaína y anfetamina ha demostrado un aumento de la actividad motora en animales y efectos de alerta y activación en humanos. Los efectos euforizantes de la MDMA en humanos se reducen tras la administración de antagonistas D₁ (haloperidol), inhibidores de la recaptación de 5-HT (paroxetina, fluoxetina), inhibidores de la recaptación de 5-HT y NE (duloxetina) e inhibidores de la recaptación de NE (reboxetina). Estos resultados confirmarían la liberación de DA, 5-HT y NE por la MDMA (Hysek, 2010; 2011; 2012 a; 2013; Farré 2007; Liechti, 2000 a; 2000 b; 2000 c; 2000 d).

En el caso de la mefedrona las evidencias disponibles son menores aunque también se ha demostrado que su administración en animales de experimentación produce un aumento de las concentraciones de DA, 5-HT y NE que se traduce en conductas de autoadministración, preferencia de lugar y estado de hiperactividad (Baumann, 2011 b; 2012; Green, 2013; Kher, 2011; Motbey, 2012; Shortall, 2013 b; Wright, 2012 b).

Los efectos desagradables se evaluaron con las escalas/subescalas “EAV malos efectos”, “EAV somnolencia”, “EAV mareo”, “EAV confusión”, “EAV depresión o tristeza” y las subescalas PCAG (sedación) y LSD (disforia) del cuestionario ARCI y la subescala S (sedación) y SA (somatización ansiosa) del cuestionario VESSPA. Tras la administración de ambas sustancias los sujetos puntuaron para todas las escalas excepto “EAV miedo”, “EAV depresión o tristeza”. En el caso de la mefedrona únicamente alcanzó significación estadística respecto placebo la subescala SA y el curso temporal para “EAV mareo” y “EAV confusión” (30 y 45 min) y la subescala LSD (1 y 1,5 horas) y para la MDMA se obtuvieron diferencias significativas en las subescalas LSD de ARCI y las subescalas S y SA del VESSPA.

Los resultados para la MDMA son comparables a los descritos previamente en otros estudios con dosis similares de la sustancia (Camí, 2000; Farré, 2004; 2007; 2015 b; Hernández-López, 2002; Peiró, 2013).

Estos efectos desagradables de sedación y disforia (sensación opuesta a la euforia) tras la administración de mefedrona son similares a los efectos descritos como indeseables por los consumidores (EMCDDA, 2013; Schifano, 2011; Measham, 2010; Winstock, 2010 b). En el caso de los efectos desagradables para la MDMA se desconoce cuál es su mecanismo de acción pero se ha propuesto la activación de los receptores H₁ (Fisher, 2000). Dado que la mefedrona y la MDMA

poseen la misma actividad agonista directa H_1 con una baja afinidad por el receptor y que estos mismos efectos indeseables han sido reportados por los consumidores, estas suposiciones podrían ser extrapolables.

La mefedrona y también la MDMA, provocaron leves alteraciones en las percepciones. Tras el consumo de ambas sustancias los sujetos puntuaron mínimamente en la “EAV cambios en distancias”, “EAV cambios en las luces”, “EAV alteraciones en la audición” y “EAV sensación corporal, diferente, alterada o irreal” aunque solo mostraron diferencias significativamente estadísticas frente a placebo. En ningún caso se reportaron efectos alucinógenos asociados a la mefedrona ni la MDMA (no puntuación en las EAV que medían alucinaciones, en la subescala SP del VESSPA, ni evidencia en la valoración psiquiátrica durante las sesiones experimentales).

Las leves alteraciones perceptivas inducidas por la MDMA coinciden con las descritas por este grupo en otros estudios experimentales (Camí, 2000; Farré, 1996; 2004; 2007; 2015 b; Hernández-López, 2002; Peiró, 2013).

El mecanismo de estos efectos para la sustancias típicamente alucinógenas tales como LSD, psilocibina y mescalina implica el sistema serotoninérgico a través de la estimulación del receptor $5-HT_{A2}$.

En humanos, se ha demostrado que la preadministración de antagonistas $5-HT_{2A/C}$ (ketanserina) reducen los cambios en las percepciones inducidas por la MDMA (Liechti, 2000 c). En el caso de la mefedrona aunque no disponemos de estudios, pero dado que la mefedrona posee una afinidad por el receptor $5-HT_{2A}$ similar a la MDMA podríamos extrapolar la implicación del sistema serotoninérgico.

En vista de los efectos producidos por la mefedrona no es de extrañar que en el cuestionario de identificación de clase farmacológica (CIF) el 83,3% identificaran la mefedrona como una droga de diseño (similar a la MDMA).

El potencial de abuso de la mefedrona en humanos, tomando los resultados de los cuestionarios indicativos de euforia, sería como mínimo similar al de la MDMA, una de las drogas preferidas por los consumidores en ambientes festivos. La duración menor del efecto, podría ser la responsable de una repetición más frecuente de las dosis. En animales de experimentación la mefedrona se autoadministra más que la MDMA (Green, 2014).

Rendimiento psicomotor

En cuanto al rendimiento psicomotor, la mefedrona y la MDMA provocaron una ligera mejoría del mismo medida con el número de respuestas correctas en la prueba DSST. Esta prueba incluye un componente de reconocimiento y otro de ejecución. Mientras que con placebo el número de respuesta disminuyó a lo largo de la sesión entre 3-4, para la mefedrona mejoró en 3 respuestas y la MDMA en 2 respuestas. Los aumentos representan una mejoría de entre un 5% si consideramos que los sujetos hacen unas 40-50 respuestas en la prueba en la evaluación basal. En otros estudios del grupo del IMIM, se ha observado que la MDMA no afecta e incluso puede reducir mínimamente el rendimiento (Camí, 2000; Farré, 2004; 2007; 2015 b; Peiró, 2013). Este resultado para mefedrona y MDMA es similar al inducido por la anfetamina (Camí, 2000). En estudios de conducción de vehículos la MDMA y de anfetamina, los resultados son neutros o positivos (Ramaekers, 2012). Cabe señalar, sin embargo, que en

estudios publicados se ha demostrado que los fármacos estimulantes pueden mejorar ciertos aspectos de rendimiento mientras pueden menoscabar otros dominios de rendimiento al mismo tiempo. Por ejemplo, los estimulantes pueden mejorar las habilidades neuropsicológicas, como el seguimiento, el control de impulso y el tiempo de reacción, mientras que menoscabar las funciones cognitivas como la memoria de trabajo y la percepción de movimiento (Ramaekers, 2012). No hay datos de conducción de vehículos con mefedrona, pero podrían ser similares a los de la MDMA y otros psicoestimulantes.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de 200 mg mefedrona por vía oral, la C_{max} alcanzó un valor promedio de $134,64 \pm 63,55$ ng/ml a las 1,25 horas (rango 0,5-4 horas) post-administración. A las 12 horas posteriores estas concentraciones disminuyeron a valores promedios de 6,12 ng/ml y a niveles indetectables a las 24 horas. La $T_{1/2}$ fue de 2,1 horas. Con respecto a la MDMA, los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los obtenidos en otros estudios experimentales en los que se administró una dosis única de 100 mg de MDMA. La C_{max} se alcanzó a las 2 horas post-administración (1,5-4 horas) con un valor promedio de $202,84 \pm 31,18$ ng/ml. La $T_{1/2}$ fue de 7,89 horas. (Tabla 7.1)

N	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	Referencia
10	220±55	2	Farré, 2015 b
10	202±30	1,8	Peiró, 2013
27	189±50	2,7	Pardo-Lozano, 2012
12	213±47	1,5	Farré, 2007
7	209±17	1,6	de la Torre, 2004 a
9	180	2	Farré, 2004
9	231±36	1,5	Hernández-López, 2002
8	223±26	2,3	Pizarro, 2002
8	181± 31	1,5	Navarro, 2001
2	200	2,5	de la Torre, 2000 a

N: número de sujetos.

Tabla 7.1. Resumen de los principales parámetros farmacocinéticos tras la administración controlada de 100 mg MDMA en ensayos clínicos.

Las concentraciones de mefedrona, de forma similar a lo observado con los efectos fisiológicos y subjetivos están en el rango de las determinadas tras la ingesta de otras catinonas (Tabla 7.2).

N	Hojas khat (g)/ Catinona (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	Referencia
4	36-59/0,6	59 (50-87)	2,3	Toennes, 2003
5	60/0,8	83 (41-141)	1,5	Halket, 1995
6	54-71/0,8	127±53	2,1	Widler, 1994
6	-/0,5	110-120 [‡]	1,2	Brenneisen, 1990

N: número de sujetos; [‡] Aproximación de la C_{max} a partir de resultados gráficos.

Tabla 7.2 Resumen de los principales parámetros farmacocinéticos tras la administración controlada de catinonas en ensayos clínicos.

La variabilidad interindividual de las concentraciones de mefedrona fue del 47,2% (51,75 - 218,30 ng/mL), superior a la de la MDMA (30%) y la catinona (32%) (Toennes, 2013). Se descartó que las concentraciones de mefedrona fueran influenciadas por los polimorfismos genéticos para el CYP2D6, hasta el momento el único enzima implicado en el metabolismo de la mefedrona. Si bien es cierto que todos los sujetos por criterios de inclusión eran fenotípicamente rápidos y resultaron genotípicamente superrápidos, rápidos o intermedios. En la tabla siguiente (Tabla 7.3) puede compararse que las concentraciones no se relacionan con el polimorfismo.

Mefedrona 200 mg				
Sujeto	C _{max} (ng/ml)	Dosis/peso (mg/kg)	CYP2D6	
			Genotipo	Fenotipo (Metabolizador)
A	55,65	2,92	*1XN/*2 o *1/*2XN	Superrápido
B	170,86	2,86	*1/*5*	Intermedio
C	51,75	2,87	*1/*1	Rápido
D	95,78	2,37	*2/*10	Intermedio
E	182,57	2,47	*1/*41	Intermedio
F	129,77	2,95	*1/*1	Rápido
G	66,24	2,69	*1/*3	Intermedio
H	218,30	2,48	*2/*4	Intermedio
I	70,80	2,97	*2XN/*4 ó *2/*4XN	Rápido/intermedio
J	212,95	3,04	*1/*9	Intermedio
K	186,49	2,35	*1/*1	Rápido
L	174,53	2,27	*1/*4	Intermedio

Tabla 7.3. Resumen de las concentraciones plasmáticas, dosis ajustadas al peso y polimorfismos del CYP2D6 para cada sujeto del estudio.

Las diferencias interindividuales en las concentraciones plasmáticas se podrían atribuir a la propia sustancia (por ejemplo su biodisponibilidad oral) y posiblemente a alguna otra diferencia en el metabolismo de la mefedrona y/o sus metabolitos aún desconocida.

En cuanto a la semivida de eliminación de la mefedrona, ésta fue de 2,15 horas frente a las 7,89 horas de la MDMA. Mucho menor que la del MDMA, así como también la de la anfetamina (10-12 horas), metanfetamina (15 horas) y también menor que la de la catinona (4 horas). La $T_{1/2}$ de la mefedrona podría justificar una duración menor de los efectos farmacológicos en comparación con la MDMA como se ha visto en los apartados anteriores. Estos resultados serían congruentes con la baja biodisponibilidad oral descrita en animales (Martínez-Clemente, 2013)

Efectos en relación a las concentraciones

Observando los resultados parece existir una relación entre concentraciones y efectos farmacológicos. Las curvas de concentraciones-efectos muestran una relación que parece lineal en un aparte de la curva ascendente e indicativa de tolerancia aguda, como ocurre con la MDMA (a similares concentraciones en el ascenso y descenso, los efectos son mayores cuando aumentan tras la administración) (Farré, 2015 b; Hysek, 2011; 2012 a; 2012 b; 2012 c; 2012 d; 2013; 2014 a; 2014 b; Peiró, 2013). Además los sujetos con mayores concentraciones presentaron mayores efectos (Figura 7.4 y Figura 7.5).

Figura 5.4. Relación entre concentraciones plasmáticas de mefedrona y efectos sobre la EAV-colocado. Los puntos de concentración incluyen el tiempo en horas tras la administración.

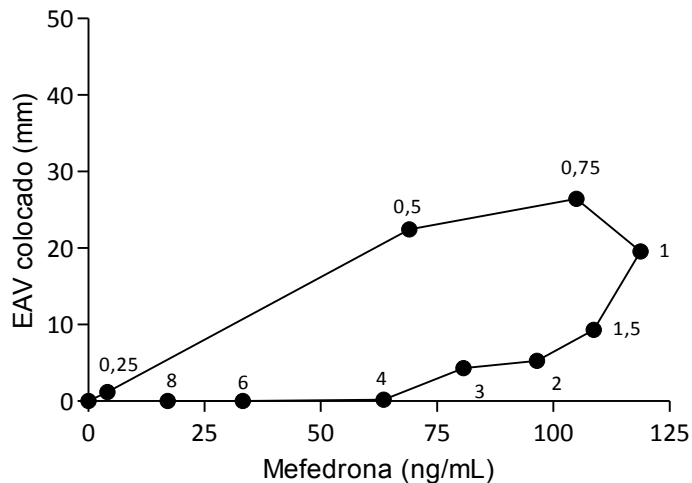
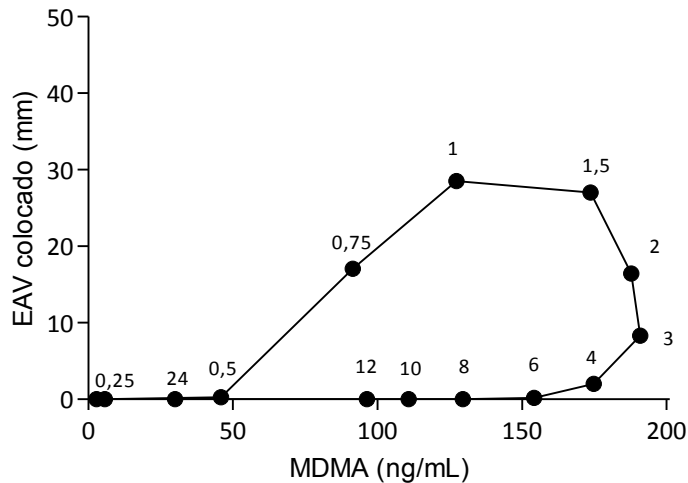


Figura 5.5. Relación entre concentraciones plasmáticas de MDMA y efectos sobre la EAV-colocado. Los puntos de concentración incluyen el tiempo en horas tras la administración.



En segundo lugar mencionar que la menor duración de los efectos de la mefedrona en comparación con la MDMA podría explicarse por una menor presencia de la misma en plasma debido a su rápida eliminación que se refleja en una semivida corta de 2,15 horas.

En el caso de la MDMA los efectos duran unas 4 horas mientras que la semivida de eliminación es de 7,9 horas. Como se ha dicho en párrafos anteriores, para la MDMA se ha descrito un fenómeno de tolerancia aguda que podría explicar una que los efectos en un momento determinado no se relacionan con concentraciones (Figura 5.5) (Farré, 2015 b; Hysek 2011; 2012 a; 2000 b; 2000 c; 2000 d; 2013; 2014 a; 2014 b; Peiró, 2013).

Fortalezas y limitaciones

La relevancia de esta investigación es el estudio de la farmacología clínica de la mefedrona, una nueva sustancia psicoactiva nunca antes estudiada en humanos. En este contexto, la mayor fortaleza del estudio es su diseño. Es un ensayo clínico aleatorio, controlado y enmascarado a doble ciego. Los comparadores son placebo como control neutro y la MDMA como comparador activo. Destacar la asignación aleatoria de los sujetos a las diferentes condiciones para evitar la influencia de las expectativas. Cabe mencionar como punto fuerte de esta investigación las dificultades sobrellevadas para obtener una sustancia ilegal a través de partidas de decomisos policiales. Las dosis de mefedrona se escogieron tras realizar varios estudios pilotos con dosis de 50-100-150 y 200 mg. La dosis de mefedrona se calculó para obtener efectos similares a los de una dosis de 100 mg de MDMA.

Por si mismo este tipo de diseño tiene algunas limitaciones en muchas ocasiones inherentes. Un número relativamente pequeño de participantes que podrían justificar una falta de potencia en las comparaciones entre mefedrona y MDMA. La ausencia de participantes de sexo femenino que hace que estos resultados no sean extrapolables a toda la población. La falta de naturalidad al crearse una situación artificial de consumo (administración realizada en condiciones experimentales controladas en un centro de investigación y en reposo absoluto), aunque podríamos considerar que los sujetos incluidos en el estudio tenían un perfil similar al de los consumidores recreativos de mefedrona (hombres, jóvenes y fumadores, con consumo de alcohol y otras sustancias psicoestimulantes) y de éxtasis.

La limitación más importante ha sido que el estudio finalmente sólo incluyó una dosis de mefedrona. Este hecho no ha permitido evaluar de la forma estándar recomendada por las guías de la FDA y del Canadá el potencial de abuso de la sustancia, ni extrapolar los resultados obtenidos a dosis más altas o demostrar una relación dosis-respuesta.

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1. La administración de mefedrona produjo efectos psicoestimulantes:
 - 1.1. Provocó un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el diámetro pupilar. Mefedrona provocó sensaciones de euforia, bienestar, placer, estimulación y cambios leves en las percepciones. Los efectos farmacológicos descritos se iniciaron a los 30-45 minutos y se prolongaron hasta 2-3 horas.
 - 1.2. Los sujetos identificaron la mefedrona como una droga de diseño similar a la MDMA.
 - 1.3. Los cambios en los efectos subjetivos son sugestivos de un elevado potencial de abuso.
 - 1.4. La administración de mefedrona presentó una buena tolerabilidad y no se presentaron efectos indeseables graves.
2. La administración de MDMA provocó los efectos característicos para esta sustancia.
 - 2.1. Se constató un aumento de la presión arterial, la frecuencia cardíaca, el diámetro pupilar, así como las sensaciones de euforia, bienestar, placer y cambios leves en las percepciones. Los efectos farmacológicos descritos se iniciaron a los 45 minutos-1 hora y se prolongaron hasta 4 horas.
3. Las principales características de la farmacocinética de la mefedrona en relación a la MDMA fueron:
 - 3.1. Las concentraciones plasmáticas máximas de mefedrona fueron de 134,64 ng/ml y se alcanzaron a las 1,25 horas postadministración.
 - 3.2. Las concentraciones plasmáticas máximas de MDMA fueron consistentes con las determinadas en estudios previos

(202,82 ng/ml). y se alcanzaron a las 2 horas postadministración.

- 3.3. La semivida de eliminación de la mefedrona ($T_{1/2}=2,15$ h) es menor que la de MDMA ($T_{1/2}=7,89$ h).
- 3.4. Los efectos farmacológicos de la mefedrona son similares a los producidos por la MDMA aunque con un inicio más rápido y una menor duración. Esta menor duración de acción podría explicarse por una eliminación más rápida. Estas diferencias podrían explicar, en condiciones reales, un patrón de consumo más compulsivo con el fin de prolongar la duración de los efectos deseados y en consecuencia un riesgo aumentado de toxicidad.
4. Los resultados sugieren que la mefedrona podría tener un potencial de abuso elevado como el de otras anfetaminas y la MDMA.

REFERENCIAS

REFERENCIAS

Aarde SM, Angrish D, Barlow DJ, Wright MJ Jr, Vandewater SA, Creehan KM, Houseknecht KL, Dickerson TJ, Taffe MA. Mephedrone (4-methylmethcathinone) supports intravenous self-administration in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Addict Biol.* 2013;18:786-99.

Abanades S, Farré M, Barral D, Torrens M, Closas N, Langohr K, Pastor A, de la Torre R. Relative abuse liability of gamma-hydroxybutyric acid, flunitrazepam, and ethanol in club drug users. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27:625-38.

Adamowicz P, Tokarczyk B, Stanaszek R, Slopianka M. Fatal mephedrone intoxication--a case report. *J Anal Toxicol.* 2013;37:37-42.

Advisory Council on the Misuse of Drugs. ACMD report on definitions for the Psychoactive Substances Bill, 2015. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/454039/Definitions_report_final_14_august.pgl.

Ahmed N, Hoy BP, McInerney J. Methaemoglobinaemia due to mephedrone ('snow'). *BMJ Case Rep.* 2010;2010.

Aitchison KJ, Tsapakis EM, Huezio-Diaz P, Kerwin RW, Forsling ML, Wolff K. Ecstasy (MDMA)-induced hyponatraemia is associated with genetic variants in CYP2D6 and COMT. *J Psychopharmacol.* 2012;26:408-18.

Alciati A, Scaramelli B, Fusi A, Butteri E, Cattaneo ML, Mellado C. Three cases of delirium after "ecstasy" ingestion. *J Psychoactive Drugs*. 1999;31:167-70.

Al Suwaidi J, Ali WM, Aleryani SL. Cardiovascular complications of Khat. *Clin Chim Acta*. 2013;419:11-4.

Angoa-Pérez M, Kane MJ, Francescutti DM, Sykes KE, Shah MM, Mohammed AM, Thomas DM, Kuhn DM. Mephedrone, an abused psychoactive component of 'bath salts' and methamphetamine congener, does not cause neurotoxicity to dopamine nerve endings of the striatum. *J Neurochem*. 2012;120:1097-107.

Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, Francescutti DM, Sykes CE, Shah MM, Thomas DM, Kuhn DM. Mephedrone does not damage dopamine nerve endings of the striatum, but enhances the neurotoxicity of methamphetamine, amphetamine, and MDMA. *J Neurochem*. 2013;125:102-10.

Angoa-Pérez M, Kane MJ, Herrera-Mundo N, Francescutti DM, Kuhn DM. Effects of combined treatment with mephedrone and methamphetamine or 3,4-methylenedioxymethamphetamine on serotonin nerve endings of the hippocampus. *Life Sci*. 2014 27;97:31-6.

Armenian P, Mamantov TM, Tsutaoka BT, Gerona RR, Silman EF, Wu AH, Olson KR. Multiple MDMA (Ecstasy) overdoses at a rave event: a case series. *J Intensive Care Med* 2013;28:252-8.

Aromatario M, Bottoni E, Santoni M, Ciallella C. New "lethal highs": a case of a deadly cocktail of GHB and Mephedrone. *Forensic Sci Int*. 2012;223:e38-41.

Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Subarachnoid haemorrhage with "Ecstasy" abuse in a young adult. *Neurol Sci.* 2002;23:199-201.

Ayesta FJ, Rodríguez M, Santamaría J. Trastornos adictivos/Farmacodependencias. En: Florez J, ed. *Farmacología Humana*. Barcelona: Masson; 2014. p. 547-567.

Banks ML, Worst TJ, Rusyniak DE, Sprague JE. Synthetic cathinones ("bath salts"). *J Emerg Med.* 2014;46:632-42.

Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:194-209.

Baumann MH, Rothman RB. Neural and cardiac toxicities associated with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Int Rev Neurobiol* 2009;88:257-96.

Baumann MH, Clark RD, Woolverton WL, Wee S, Blough BE, Rothman RB. In vivo effects of amphetamine analogs reveal evidence for serotonergic inhibition of mesolimbic dopamine transmission in the rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337:218-25 (a)

Baumann MH, Williams Z, Zolkowska D, Rothman RB. Serotonin (5-HT) precursor loading with 5-hydroxy-L-tryptophan (5-HTP) reduces locomotor activation produced by (+)-amphetamine in the rat. *Drug Alcohol Depend.* 2011;114:147-52 (b).

Baumann MH, Ayestas MA Jr, Partilla JS, Sink JR, Shulgin AT, Daley PF et al. The designer methcathinone analogs, mephedrone and

methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:1192-1203.

Baumann MH, Partilla JS, Lehner KR. Psychoactive "bath salts": not so soothing. *Eur J Pharmacol.* 2013;698:1-5.

Baumeister D, Barnes G, Giaroli G, Tracy D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014;4:156-69.

Bedi G, Phan KL, Angstadt M, de Wit H. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;207:73-83.

Belton P, Sharngoe T, Maguire FM, Polhemus M. Cardiac infection and sepsis in 3 intravenous bath salts drug users. *Clin Infect Dis.* 2013;56:e102-4.

Benzenhöfer U, Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction.* 2010;105:1355-61.

Bexis S, Docherty JR. Effects of MDMA, MDA and MDEA on blood pressure, heart rate, locomotor activity and body temperature in the rat involve alpha-adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2006;147:926-34.

Boletín Oficial del Estado. BOE. Orden SPI/201/2011, de 3 de febrero, por la que se incluye la sustancia 4-metilmecatinona (Mefedrona) en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre, por el que se regula la fabricación, distribución, prescripción y dispensación de sustancias y preparados psicotrópicos. Miércoles 9 de Febrero de

2011.

Disponible

en:

<https://www.boe.es/boe/dias/2011/02/09/pgls/BOE-A-2011-2490.pgl>.

Consultado el 09/04/2016.

Bonano JS, Glennon RA, De Felice LJ, Banks ML, Negus SS. Abuse-related and abuse-limiting effects of methcathinone and the synthetic "bath salts" cathinone analogs methylenedioxypyrovalerone (MDPV), methylone and mephedrone on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231:199-207.

Bongard S, Nakajima M, al'Absi M. Khat chewing and acculturation in East-African migrants living in Frankfurt am Main/Germany. *J Ethnopharmacol*. 2015;164:223-8.

Bosker WM, Kuypers KP, Conen S, Ramaekers JG. Dose-related effects of MDMA on psychomotor function and mood before, during, and after a night of sleep loss. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;209:69-76

Bosker WM, Kuypers KP, Conen S, Kauert GF, Toennes SW, Skopp G, Ramaekers JG. MDMA (ecstasy) effects on actual driving performance before and after sleep deprivation, as function of dose and concentration in blood and oral fluid. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;222:367-76.

Bosson MG, Brunt TM, Van Dijk JP, Rigter SM, Hoek J, Goldschmidt HM, Niesink RJ. mCPP: an undesired addition to the ecstasy market. *J Psychopharmacol* 2010;24:1395-401.

Bouso JC, Doblin R, Farré M, Alcázar MA, Gómez-Jarabo G. MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women

with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs*. 2008;40:225-36.

Brenneisen R, Fisch HU, Koelbing U, Geisshüsler S, Kalix P. Amphetamine-like effects in humans of the khat alkaloid cathinone. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30:825-8.

Brunt TM, van Laar M, Niesink RJ, van den Brink W. The relationship of quality and price of the psychostimulants cocaine and amphetamine with health care outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 2010;111:21-9.

Brunt TM, Poortman A, Niesink RJ, van den Brink W. Instability of the ecstasy market and a new kid on the block: mephedrone. *J Psychopharmacol*. 2011 Nov;25(11):1543-7.

Brunt TM, Koeter MW, Niesink RJ, van den Brink W. Linking the pharmacological content of ecstasy tablets to the subjective experiences of drug users. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;220:751-62

Brunt TM, Nagy C, Bücheli A, Martins D, Ugarte M, Beduwe C, Ventura Vilamala M. Drug testing in Europe: monitoring results of the Trans European Drug Information (TEDI) project. *Drug Test Anal*. 2016 Feb 17.

Budisavljevic MN, Stewart L, Sahn SA, Ploth DW. Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ("Ecstasy") abuse. *Am J Med Sci* 2003;326:89-93

Burch HJ, Clarke EJ, Hubbard AM, Scott-Ham M. Concentrations of drugs determined in blood samples collected from suspected drugged drivers in England and Wales. *J Forensic Leg Med.* 2013;20:278-89.

Busardò FP, Kyriakou C, Napoletano S, Marinelli E, Zaami S. Mephedrone related fatalities: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19: 3777-3790.

Caballero F, Lopez-Navidad A, Cotorruelo J, Txoperena G. Ecstasy-induced brain death and acute hepatocellular failure: multiorgan donor and liver transplantation. *Transplantation.* 2002;74:532-7.

Camí J, Farré M, Mas M, Roset PN, Poudevida S, Mas A et al. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"): psychomotor performance and subjective effects. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20:455-466.

Camí J, Farré M. Drug Addiction. *N Engl J Med.* 2003;349:975-986.

Carhart-Harris RL, King LA, Nutt DJ. A web-based survey on mephedrone. *Drug Alcohol Depend.* 2011;118:19-22.

Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, Kaelen M, Ferguson B, De Meer I, Tanner M, Bloomfield M, Williams TM, Bolstridge M, Stewart L, Morgan CJ, Newbould RD, Feilding A, Curran HV, Nutt DJ. The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:527-40.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergency Department Visits After Use of a Drug Sold as "Bath Salts". Michigan, November 13, 2010-March 31, 2011.

Comisión Clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (Comité de redacción: Espí N, Sanchís M, González J, Alvarez E, Alvarez-Vara C, Bobes J, Brime B, Díez E, Farré M, Flores J, Luna A, Sánchez A, Sendino R, Torrens M. Comisión clínica de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas). Informe sobre Drogas emergentes. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social. Centro de Publicaciones, 2011.

Concheiro M, Baumann MH, Scheidweiler KB, Rothman RB, Marrone GF, Huestis MA. Nonlinear pharmacokinetics of (+/-)3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and its pharmacodynamic consequences in the rat. *Drug Metab Dispos.* 2014;42:119-25.

Consejo de la Unión Europea. Diario Oficial de la Unión Europea. Decisión 2005/387/JAI del Consejo de 10 de mayo de 2005 relativa al intercambio de información, la evaluación del riesgo y el control de las nuevas sustancias psicotrópicas. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PGL/?uri=CELEX:32005D0387&from=ES>. Consultado el 13/04/2016.

Cosbey SH, Peters KL, Quinn A, Bentley A. Mephedrone (methylenmethcathinone) in toxicology casework: a Northern Ireland perspective. *J Anal Toxicol.* 2013;37:74-82.

Creehan KM, Vandewater SA, Taffe MA. Intravenous self-administration of mephedrone, methylone and MDMA in female rats. *Neuropharmacology*. 2015;92:90-7.

Cuyàs E, Verdejo-García A, Fagundo AB, Khymenets O, Rodríguez J, Cuenca A, de Sola Llopis S, Langohr K, Peña-Casanova J, Torrens M, Martín-Santos R, Farré M, de la Torre R. The influence of genetic and environmental factors among MDMA users in cognitive performance. *PLoS One*. 2011;6:e27206.

Danforth AL, Struble CM, Yazar-Klosinski B, Grob CS. MDMA-assisted therapy: A new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:237-49

Davies O, Batajoo-Shrestha B, Sosa-Popoteur J, Olibrice M. Full recovery after severe serotonin syndrome, severe rhabdomyolysis, multi-organ failure and disseminated intravascular coagulopathy from MDMA. *Heart Lung*. 2014;43:117-9.

Dargan PI, Albert S, Wood DM. Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change. *QJM*. 2010;103:875-9.

Dargan PI, Sedefov R, Gallegos A, Wood DM. The pharmacology and toxicology of the synthetic cathinone mephedrone (4-methylmethcathinone). *Drug Test Anal*. 2011;3:454-63.

DEA Approves Study Of Psychedelic Drug MDMA In Treatment Of Seriously Ill Patients Retrieved from http://www.huffingtonpost.com/2015/03/18/dea-mdma-study_n_6888972.html [Last accessed 10 February 2016]

De Felice LJ, Glennon RA, Negus SS. Synthetic cathinones: chemical phylogeny, physiology, and neuropharmacology. *Life Sci.* 2014;27;97:20-6.

de la Torre R, Farré M, Roset PN, Lopez CH, Mas M, Ortuño J et al. Pharmacology of MDMA in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;914:225-237 (a).

de la Torre R, Farré M, Ortuño J, Mas M, Brenneisen R, Roset PN, Segura J, Camí J. Non-linear pharmacokinetics of MDMA ('ecstasy') in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:104-109 (b).

de la Torre R, Farré M, Roset PN, Pizarro N, Abanades S, Segura M et al. Human pharmacology of MDMA: pharmacokinetics, metabolism, and disposition. *Ther Drug Monit.* 2004;26:137-144 (a).

de la Torre R, Farré M. Neurotoxicity of MDMA (ecstasy): the limitations of scaling from animals to humans. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25:505-8 (b).

de la Torre R, Farré M, Mathúna BO, Roset PN, Pizarro N, Segura M, Torrens M, Ortuño J, Pujadas M, Camí J. MDMA (ecstasy) pharmacokinetics in a CYP2D6 poor metaboliser and in nine CYP2D6 extensive metabolisers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61:551-4.

de la Torre R, Yubero-Lahoz S, Pardo-Lozano R, Farré M. MDMA, methamphetamine and CYP2D6 pharmacogenetics: what is clinically relevant? *Front Genet.* 2012;3:235.

de la Torre R, Farré M, Verdejo-Garcia A, Cuyás E, Pardo R. Chapter 44. Genetics of Ecstasy (MDMA) use. In: P. Miller, editor. *Biological*

Research on Addiction: Comprehensive Addictive Behaviors and Disorders, Volume 2. San Diego: Academic Press; 2013. p. 441-451.

de Sola Llopis S, Miguelez-Pan M, Peña-Casanova J, Poudevida S, Farré M, Pacifici R, Böhm P, Abanades S, Verdejo García A, Langohr K, Zuccaro P, de la Torre R. Cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: a two-year follow-up study. *J Psychopharmacol*. 2008 ;22:498-510 (a).

de Sola S, Tarancón T, Peña-Casanova J, Espadaler JM, Langohr K, Poudevida S, Farré M, Verdejo-García A, de la Torre R. Auditory event-related potentials (P3) and cognitive performance in recreational ecstasy polydrug users: evidence from a 12-month longitudinal study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;2000:425-37 (b).

de Sousa Fernandes Perna EB, Theunissen EL, Kuypers KP, Heckman P, de la Torre R, Farre M, Ramaekers JG. Memory and mood during MDMA intoxication, with and without memantine pretreatment. *Neuropharmacology*. 2014;87:198-205.

den Hollander B, Rozov S, Linden AM, Uusi-Oukari M, Ojanperä I, Korpi ER. Long-term cognitive and neurochemical effects of "bath salt" designer drugs methylone and mephedrone. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;103:501-9.

Deluca P, Davey Z, Corazza O, Di Furia L, Farré M, Flesland LH et al. Identifying emerging trends in recreational drug use; outcomes from the Psychonaut Web Mapping Project. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;39:221-226.

Dickson AJ, Vorce SP, Levine B, Past MR. Multiple-drug toxicity caused by the coadministration of 4-methylmethcathinone (mephedrone) and heroin. *J Anal Toxicol.* 2010;34:162-8.

Docherty JR, Green AR. The role of monoamines in the changes in body temperature induced by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) and its derivatives. *Br J Pharmacol* 2010;160:1029-1044.

Downing J. The psychological and physiological effects of MDMA on normal volunteers. *J Psychoactive Drugs.* 1986;18:335-40.

Dumont GJ, Wezenberg E, Valkenberg MM, de Jong CA, Buitelaar JK, van Gerven JM, Verkes RJ. Acute neuropsychological effects of MDMA and ethanol (co-)administration in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;197:465-74.

Dumont GJ, Kramers C, Sweep FC, Willemsen JJ, Touw DJ, Schoemaker RC, van Gerven JM, Buitelaar JK, Verkes RJ. Ethanol co-administration moderates 3,4-methylenedioxymethamphetamine effects on human physiology. *J Psychopharmacol.* 2010;24:165-74 (a).

Dumont GJ, Schoemaker RC, Touw DJ, Sweep FC, Buitelaar JK, van Gerven JM, Verkes RJ. Acute psychomotor effects of MDMA and ethanol (co-) administration over time in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2010;24:155-64 8 (b).

Durham M. Review ivory wave: the next mephedrone? *Emerg Med J* 2011;28:1059–60.

Eldehni MT, Roberts IS, Naik R, Vaux E. Case report of ecstasy-induced renal venous thrombosis. *NDT Plus* 2010;3:459-60.

El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H, Al-Motarreb A. Khat use: history and heart failure. *Oman Med J.* 2015;30:77-82.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2010. El problema de la drogodependencia en Europa. Informe 2010. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_120104_ES_EMCD_DA_AR2010_ES.pgl. Consultado el 04/04/2016 (a).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2010. Europol-EMCDDA joint report on a new psychoactive substance: 4- Methylmethcathinone(mephedrone). Disponible en : http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/559/2010_Mephedrone_Joint_report_279863.pgl. Consultado el 12/04/2016 (b).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2011 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/969/EMCDDA_AR2011_ES.pgl Consultado el 13/04/2016 (a).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2011. Khat use in Europe: Implicacions for European policy. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/641/TDAD11001ENC_WEB_289572.pgl. Consultado el 13/04/2016. Consultado el 14/04/2016 (b).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2012 Annual report on the state of the drugs problem in Europe. http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/973/TDAC12001ENC_.pgl. Consultado el 13/04/2016.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2013. European Drug report 2013. <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/964/TDAT13001ESN1.pgl>. Consultado el 13/04/2016.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2014. European Drug Report 2014: Trends and developments. 2014. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trendsdevelopments/2014>. Consultado el 14/04/2016 (a).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2014. Disponible en: Perspective on drugs. Injection of synthetic cathinones. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228233_EN_POD2014_Injection%20of%20synthetic%20cathinones.pgl. Consultado el 12/04/2016 (b).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2015. European Drug Report 2015: Trends and Developments. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>. Consultado el 12/04/2016.

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2016. EU Drug Markets Report: In-depth Analysis http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2374/TD0416161ESN_1.PGL. Consultado el 14/04/2016 (a).

European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2016 EU Drug Markets Report: Strategic Overview <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2373/TD0216072ENN.PGL>. Consultado el 14/04/2016 (b).

Fagundo AB, Cuyàs E, Verdejo-Garcia A, Khymenets O, Langohr K, Martín-Santos R, Farré M, de la Torre R. The influence of 5-HTT and COMT genotypes on verbal fluency in ecstasy users. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1381-93.

Camí J, Farré M. [Ecstasy, the drug of the route of bakalao]. *Med Clin (Barc)*. 1996 May 11;106:711-6. Spanish. Erratum in: *Med Clin (Barc)* 1996;107:230.

Farré M, de la Torre R, Ó Mathúna B, Roset PN, Peiró AM, Torrens M, Ortuño J, Pujadas M, Camí J. Repeated doses administration of MDMA in humans: pharmacological effects and pharmacokinetics. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173:364-75.

Farré M, Álvarez Y, Barral D, Pardo R, Unizony C, Abanades S. Drogas de síntesis. Anfetaminas. En: Net A, Marruecos-Sant L, editores. *Intoxicaciones Agudas Graves*. Barcelona: Ars Médica; 2006. p. 199-209.

Farré M, Abanades S, Roset PN, Peiró AM, Torrens M, O'Mathúna B, Segura M, de la Torre R. Pharmacological interaction between 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and paroxetine: pharmacological effects and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;323:954-62.

Farré M, Abanades S. Anfetaminas y drogas de síntesis. En: Moran I, Baldira J, Marruecos L, Nogué S, editores. Toxicología Clínica. Madrid: Grupo Difusión; 2011. p 499-512.

Farré M, Galindo L, Torrent M. Addiction of Hallucinogens, Dissociatives, Designer Drugs and "Legal Highs". In: El-Guebaly N, Galanter M, Carrá G, editors. The Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives. Milan: Springer Verlag Italia; 2015, p. 567-596 (a).

Farré M, Tomillero A, Pérez-Mañá C, Yubero S, Papaseit E, Roset PN, Pujadas M, Torrens M, Camí J, de la Torre R. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 4 hours apart. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25:1637-1649 (b).

Fischer HS, Zernig G, Schatz DS, Humpel C, Saria A. MDMA ('ecstasy') enhances basal acetylcholine release in brain slices of the rat striatum. Eur J Neurosci. 2000;12:1385-90.

Flash Eurobarometer 401. Young People and Drugs. Disponible en: http://ec.europa.eu/public_opinion/flash/fl_401_en.pgl. Consultado el 14/04/2016.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Sexta edición. Elsevier-Masson (Elsevier España S.L. Barcelona), 2014.

Freeman TP, Morgan CJ, Vaughn-Jones J, Hussain N, Karimi K, Curran HV. Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a 'new legal high'. Addiction. 2012;107:792-800.

Galicia M, Nogué S, Sanjurjo E, Miró O. [Visits to the emergency department due to ecstasy (MDMA) and amphetamine derivative consumption: Epidemiological, clinical and evolutionary profile]. *Rev Clin Esp.* 2010;210:371-8.

Gatch MB, Taylor CM, Forster MJ. Locomotor stimulant and discriminative stimulus effects of 'bath salt' cathinones. *Behav Pharmacol.* 2013;24:437-47.

Gerace E, Petrarulo M, Bison F, Salomone A, Vincenti M. Toxicological findings in a fatal multidrug intoxication involving mephedrone. *Forensic Sci Int.* 2014; 243:68-73.

Ghatol A, Kazory A. Ecstasy-associated acute severe hyponatremia and cerebral edema: a role for osmotic diuresis? *J Emerg Med.* 2012;42:e137-40.

Gibbons S. 'Legal highs'--novel and emerging psychoactive drugs: a chemical overview for the toxicologist. *Clin Toxicol (Phila).* 2012 ;50:15-24.

González D, Ventura M, Caudevilla F, Torrens M, Farré M. Consumption of new psychoactive substances in a Spanish sample of research chemical users. *Hum Psychopharmacol.* 2013; 28:332-340.

González D, Torrens M, Farré M. Acute Effects of the Novel Psychoactive Drug 2C-B on Emotions. *Biomed Res Int.* 2015;201:643878.

Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-

methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"). *Pharmacol Rev.* 2003;55:463-508.

Green AR, King MV, Shortall SE, Fone KC. Lost in translation: preclinical studies on 3,4-methylenedioxymethamphetamine provide information on mechanisms of action, but do not allow accurate prediction of adverse events in humans. *Br J Pharmacol.* 2012;166:1523-36.

Green AR, King MV, Shortall SE, Fone KC. The preclinical pharmacology of mephedrone; not just MDMA by another name. *Br J Pharmacol* 2014;171:2251-2268.

Gregg RA, Tallarida CS, Reitz AB, Rawls SM. Mephedrone interactions with cocaine: prior exposure to the 'bath salt' constituent enhances cocaine-induced locomotor activation in rats. *Behav Pharmacol.* 2013;24:684-8 (a).

Gregg RA, Tallarida CS, Reitz A, McCurdy C, Rawls SM. Mephedrone (4-methylmethcathinone), a principal constituent of psychoactive bath salts, produces behavioral sensitization in rats. *Drug Alcohol Depend.* 2013;133:746-50 (b).

Gregg RA, Baumann MH, Partilla JS, Bonano JS, Vouga A, Tallarida CS, Velvadapu V, Smith GR, Peet MM, Reitz AB, Negus SS, Rawls SM. Stereochemistry of mephedrone neuropharmacology: enantiomer-specific behavioural and neurochemical effects in rats. *Br J Pharmacol.* 2015;172:883-94 (b).

Gregg RA, Rawls SM. Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature. *Life Sci.* 2014;27;97:27-30.

Vouga A, Gregg RA, Haidery M, Ramnath A, Al-Hassani HK, Tallarida CS, Grizzanti D, Raffa RB, Smith GR, Reitz AB, Rawls SM. Stereochemistry and neuropharmacology of a 'bath salt' cathinone: S-enantiomer of mephedrone reduces cocaine-induced reward and withdrawal in invertebrates. *Neuropharmacology.* 2015;91:109-16.

Hadlock GC, Webb KM, McFadden LM, Chu PW, Ellis JD, Allen SC, Andrenyak DM, Vieira-Brock PL, German CL, Conrad KM, Hoonakker AJ, Gibb JW, Wilkins DG, Hanson GR, Fleckenstein AE. 4-Methylmethcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;339:530-6.

Halket JM, Karasu Z, Murray-Lyon IM. Plasma cathinone levels following chewing khat leaves (*Catha edulis* Forsk.). *J Ethnopharmacol.* 1995;49:111-3.

Halpern P, Moskovich J, Avrahami B, Bentur Y, Soffer D, Peleg K. Morbidity associated with MDMA (ecstasy) abuse: a survey of emergency department admissions. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:259-66

Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM, Horn JR. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Arch Intern Med.* 1999;159:2221-4.

Hartman RL, Desrosiers NA, Barnes AJ, Yun K, Scheidweiler KB, Kolbrich-Spargo EA, Gorelick DA, Goodwin RS, Huestis MA. 3,4-

Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and metabolites disposition in blood and plasma following controlled oral administration. *Anal Bioanal Chem.* 2014; 406:587-99.

Harvey EL, Baker LE. Differential effects of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and 4-methylmethcathinone (mephedrone) in rats trained to discriminate MDMA or a d-amphetamine + MDMA mixture. *Psychopharmacology (Berl).* 2016;233:673-80.

Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:501-10.

Heydari A, Yeo KR, Lennard MS, Ellis SW, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Mechanism-based inactivation of CYP2D6 by methylenedioxymethamphetamine. *Drug Metab Dispos.* 2004;32:1213-7.

Henry JA, Fallon JK, Kicman AT, Hutt AJ, Cowan DA, Forsling M. Low-dose MDMA ("ecstasy") induces vasopressin secretion. *Lancet* 1998; 351:1784.

Hernández-López C, Farré M, Roset PN, Menoyo E, Pizarro N, Ortuño J, Torrens M, Camí J, de La Torre R. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans: psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:236-44.

Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49:705-19.

Hutchinson CV, Prados J, Davidson C. Persistent conditioned place preference to cocaine and withdrawal hypo-locomotion to mephedrone in the flatworm planaria. *Neurosci Lett*. 2015;593:19-23.

Hysek CM, Vollenweider FX, Liechti ME. Effects of a beta-blocker on the cardiovascular response to MDMA (Ecstasy). *Emerg Med J*. 2010 ;27:586-9.

Hysek CM, Simmler LD, Ineichen M, Grouzmann E, Hoener MC, Brenneisen R, Huwyler J, Liechti ME. The norepinephrine transporter inhibitor reboxetine reduces stimulant effects of MDMA ("ecstasy") in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:246-55

Hysek CM, Liechti ME. Effects of MDMA alone and after pretreatment with reboxetine, duloxetine, clonidine, carvedilol, and doxazosin on pupillary light reflex. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;224:363-376 (a).

Hysek CM, Brugger R, Simmler LD, Bruggisser M, Donzelli M, Grouzmann E, Hoener MC, Liechti ME. Effects of the α_2 -adrenergic agonist clonidine on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340:286-94 (b).

Hysek C, Schmid Y, Rickli A, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME. Carvedilol inhibits the cardiostimulant and thermogenic effects of MDMA in humans. *Br J Pharmacol*. 2012;166:2277-88 (c).

Hysek CM, Simmler LD, Nicola VG, Vischer N, Donzelli M, Krähenbühl S, Grouzmann E, Huwyler J, Hoener MC, Liechti ME. Duloxetine inhibits effects of MDMA ("ecstasy") in vitro and in humans in a

randomized placebo-controlled laboratory study. *PLoS One*. 2012;7:e36476 (d).

Hysek CM, Fink AE, Simmler LD, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME. α_1 -Adrenergic receptors contribute to the acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33:658-66.

Hysek CM, Simmler LD, Schillinger N, Meyer N, Schmid Y, Donzelli M, Grouzmann E, Liechti ME. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17:371-81 (a).

Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C, Preller KH, Quednow BB, Liechti ME. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014;9:1645-52 (b).

James D, Adams RD, Spears R, et al. Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the UK National Poisons Information Service. *Emerg Med J* 2011;28: 686–9.

Jang DH. Amphetamines. In: Hoffman R, Howland MA, Lewin N, Nelson L, Golgrank L. *Golgrank's Toxicologic Emergencies*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education / Medical; 2015; p. 1794-1815.

Karila L, Billieux J, Benyamina A, Lançon C, Cottencin O. The effects and risks associated to Mephedrone and Methylone in humans: A review of the preliminary evidences. *Brain Res Bull*. 2016 Mar.

Kamilar-Britt P, Bedi G. The prosocial effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): Controlled studies in humans and laboratory animals. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;57:433-46.

Katz DP, Bhattacharya D, Bhattacharya S, Deruiter J, Clark CR, Suppiramaniam V, Dhanasekaran M. Synthetic cathinones: "a khat and mouse game". *Toxicol Lett.* 2014;229:349-56.

Kehr J, Ichinose F, Yoshitake S, Goiny M, Sievertsson T, Nyberg F et al. Mephedrone, compared with MDMA (ecstasy) and amphetamine, rapidly increases both dopamine and 5-HT levels in nucleus accumbens of awake rats. *Br J Pharmacol.* 2011;164:1949-1958.

Khreit OI, Grant MH, Zhang T, Henderson C, Watson DG, Sutcliffe OB. Elucidation of the Phase I and Phase II metabolic pathways of (\pm)-4'-methylmethcathinone (4-MMC) and (\pm)-4'-(trifluoromethyl)methcathinone (4-TFMMC) in rat liver hepatocytes using LC-MS and LC-MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2013;72:177-185.

Kirkpatrick MG, Gunderson EW, Perez AY, Haney M, Foltin RW, Hart CL A direct comparison of the behavioral and physiological effects of methamphetamine and 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2012;219:109-122.

Kirkpatrick MG, Baggott MJ, Mendelson JE, Galloway GP, Liechti ME, Hysek CM, de Wit H. MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:3899-905.

Kirkpatrick MG, de Wit H. MDMA: a social drug in a social context. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:1155-63.

Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs. *Biochem Pharmacol.* 2000;59:1563-71.

Kolbrich EA, Goodwin RS, Gorelick DA, Hayes RJ, Stein EA, Huestis MA. Plasma pharmacokinetics of 3,4-methylenedioxymethamphetamine after controlled oral administration to young adults. *Ther Drug Monit.* 2008;30:320-32.

Kuypers KP, Samyn N, Ramaekers JG. MDMA and alcohol effects, combined and alone, on objective and subjective measures of actual driving performance and psychomotor function. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;187:467-75.

Kuypers KP, Wingen M, Samyn N, Limbert N, Ramaekers JG. Acute effects of nocturnal doses of MDMA on measures of impulsivity and psychomotor performance throughout the night. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;192:111-9.

Kuypers KP, Wingen M, Ramaekers JG. Memory and mood during the night and in the morning after repeated evening doses of MDMA. *J Psychopharmacol.* 2008;22:895-903.

Kuypers KP, Wingen M, Heinecke A, Formisano E, Ramaekers JG. MDMA intoxication and verbal memory performance: a placebo-controlled pharmaco-MRI study. *J Psychopharmacol.* 2011;25:1053-61.

Kuypers KP, de la Torre R, Farre M, Pujadas M, Ramaekers JG. Inhibition of MDMA-induced increase in cortisol does not prevent acute impairment of verbal memory. *Br J Pharmacol.* 2013;168:607-17.

Kuypers KP, de la Torre R, Farre M, Yubero-Lahoz S, Dziobek I, Van den Bos W, Ramaekers JG. No evidence that MDMA-induced enhancement of emotional empathy is related to peripheral oxytocin levels or 5-HT1a receptor activation. *PLoS One*. 2014;9:e100719.

Lamas X, Farré M, Llorente M, Camí J. Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI). *Drug Alcohol Depend*. 1994;35:203-9.

Lea T, Reynolds R, De Wit J. Mephedrone use among same-sex attracted young people in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Rev*. 2011 ;30:438-40.

Lee GY, Gong GW, Vrodos N, Brophy BP. 'Ecstasy'-induced subarachnoid haemorrhage: and under-reported neurological complication? *J Clin Neurosci*. 2003;10:705-7.

Lester SJ, Baggott M, Welm S, Schiller NB, Jones RT, Foster E, Mendelson J. Cardiovascular effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:969-73.

Liechti ME, Baumann C, Gamma A, Vollenweider FX. Acute psychological effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") are attenuated by the serotonin uptake inhibitor citalopram. *Neuropsychopharmacology*. 2000;22:513-21 (a).

Liechti ME, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after haloperidol pretreatment in healthy humans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10:289-95 (b).

Liechti ME, Vollenweider FX. The serotonin uptake inhibitor citalopram reduces acute cardiovascular and vegetative effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine ('Ecstasy') in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2000;14:269-74 (c).

Liechti ME, Saur MR, Gamma A, Hell D, Vollenweider FX. Psychological and physiological effects of MDMA ("Ecstasy") after pretreatment with the 5-HT(2) antagonist ketanserin in healthy humans. *Neuropsychopharmacology.* 2000;23:396-404 (d).

Liechti ME, Gamma A, Vollenweider FX. Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;154:161-8.

Liechti ME, Kunz I, Kupferschmidt H. Acute medical problems due to Ecstasy use. Case-series of emergency department visits. *Swiss Med Wkly* 2005;135:652-7.

Liechti M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14043.

Liestner MB, Grob CS, Bravo GL, Walsh RN. Phenomenology and sequelae of 3,4-methylenedioxymethamphetamine use. *J Nerv Ment Dis.* 1992;180:345-52; discussion 353-4.

Linhart I, Himl M, Židková M, Balíková M, Lhotková E, Páleníček T. Metabolic profile of mephedrone: Identification of nor-mephedrone conjugates with dicarboxylic acids as a new type of xenobiotic phase II metabolites. *Toxicol Lett.* 2016;240:114-21.

Lisek R, Xu W, Yuvasheva E, Chiu YT, Reitz AB, Liu-Chen LY, Rawls SM. Mephedrone ('bath salt') elicits conditioned place preference and dopamine-sensitive motor activation. *Drug Alcohol Depend.* 2012;126:257-62

Loi B, Corkery JM, Claridge H, Goodair C, Chiappini S, Gimeno Clemente C, Schifano F. Deaths of individuals aged 16-24 years in the UK after using mephedrone. *Hum Psychopharmacol.* 2015;30:225-32.

López-Arnau R, Martínez-Clemente J, Pubill D, Escubedo E, Camarasa J. Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *Br J Pharmacol.* 2012;167:407-420.

Lusthof KJ, Oosting R, Maes A, Verschraagen M, Dijkhuizen A, Sprong AG. A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands. *Forensic Sci Int.* 2011;206:e93-5.

Maas A, Wippich C, Madea B, Hess C. Driving under the influence of synthetic phenethylamines: a case series. *Int J Legal Med.* 2015;129:997-1003.

Martínez-Clemente J, López-Arnau R, Carbó M, Pubill D, Camarasa J, Escubedo E. Mephedrone pharmacokinetics after intravenous and oral administration in rats: relation to pharmacodynamics. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;229:295-306.

Maharaj R, Pingitore A, Menon K, Kane P, Wendon J, Bernal W. Images of the Month: MDMA-Induced Acute Liver Failure and Transient Abdominal Pneumatosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:963.

Martín-Santos R, Torrens M, Poudevida S, Langohr K, Cuyás E, Pacifici R, Farré M, Pichini S, de la Torre R. 5-HTTLPR polymorphism, mood disorders and MDMA use in a 3-year follow-up study. *Addict Biol.* 2010;15:15-22.

Marusich JA, Grant KR, Blough BE, Wiley JL. Effects of synthetic cathinones contained in "bath salts" on motor behavior and a functional observational battery in mice. *Neurotoxicology.* 2012;33:1305-13.

Mas M, Farré M, de la Torre R, Roset PN, Ortuño J, Segura J et al. Cardiovascular and neuroendocrine effects and pharmacokinetics of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;290:136-145.

Maskell PD, De Paoli G, Seneviratne C, Pounder DJ. Mephedrone (4-methylmethcathinone)-related deaths. *J Anal Toxicol.* 2011;35:188-91.

Maurer HH, Bickeboeller-Friedrich J, Kraemer T, Peters FT. Toxicokinetics and analytical toxicology of amphetamine-derived designer drugs ('Ecstasy'). *Toxicol Lett.* 2000;112-113:133-42.

Mazoyer C, Boucher A, Gaillard Y, Bévalot F, Lemeur C, Prevosto JM, Fanton L. Case report of driving under the influence of drugs (DUID) with mephedrone in France. SOFT-TIAFT 2011, San Francisco, California, USA.

Measham F. Tweaking, bombing, dabbing and stockpiling: the emergence of mephedrone and the perversity of prohibition. *Drugs and Alcohol Today.* 2010;10:14-21.

Meng H, Cao J, Kang J, Ying X, Ji J, Reynolds W, Rampe D. Mephedrone, a new designer drug of abuse, produces acute hemodynamic effects in the rat. *Toxicol Lett.* 2012;208:62-68.

Meyer MR, Wilhelm J, Peters FT, Maurer HH. Beta-keto amphetamines: studies on the metabolism of the designer drug mephedrone and toxicological detection of mephedrone, butylone, and methylone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2010; 397:1225-1233.

Miller ML, Creehan KM, Angrish D, Barlow DJ, Houseknecht KL, Dickerson TJ, Taffe MA. Changes in ambient temperature differentially alter the thermoregulatory, cardiac and locomotor stimulant effects of 4-methylmethcathinone (mephedrone). *Drug Alcohol Depend.* 2013;127:248-53.

Miller BL, Stogner JM. Not-so-clean fun: a profile of bath salt users among a college sample in the United States. *J Psychoactive Drugs.* 2014;46:147-53.

Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of (+/-)-3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011;25:439-52.

Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, Michel Y, Brewerton TD, Doblin R. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a

prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 2013;27:28-39

Mixmag's Global Drug Survey: The results. 2014. <http://www.mixmag.net/words/features/mixmags-global-drug-survey-the-results>. Consultado el 14/04/2016.

Motbey CP, Clemens KJ, Apetz N, Winstock AR, Ramsey J, Li KM, Wyatt N, Callaghan PD, Bowen MT, Cornish JL, McGregor IS. High levels of intravenous mephedrone (4-methylmethcathinone) self-administration in rats: neural consequences and comparison with methamphetamine. *J Psychopharmacol*. 2013;2:823-36.

Motbey CP, Karanges E, Li KM, Wilkinson S, Winstock AR, Ramsay J, Hicks C, Kendig MD, Wyatt N, Callaghan PD, McGregor IS. Mephedrone in adolescent rats: residual memory impairment and acute but not lasting 5-HT depletion. *PLoS One*. 2012;7(9):e45473 (a).

Motbey CP, Hunt GE, Bowen MT, Artiss S, McGregor IS. Mephedrone (4 methylmethcathinone, 'meow'): acute behavioural effects and distribution of Fos expression in adolescent rats. *Addict Biol*. 2012;17:409-22 (b).

Montastruc F, Montastruc G, Vigreux P, Bruneval P, Guilbeau-Frugier C, Cron C, Bagheri H, Delisle B, Lapeyre-Mestre M, Pathak A, Montastruc JL. Valvular heart disease in a patient taking 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'). *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74:547-8.

Mortelmans LJ, Bogaerts PJ, Hellemans S, Volders W, Van Rossom P. Spontaneous pneumomediastinum and myocarditis following Ecstasy use: a case report. *Eur J Emerg Med.* 2005;12:36-8.

Moore K, Dargan PI, Wood DM, et al. Do novel psychoactive substances displace established club drugs, supplement them or act as drugs of initiation? The relationship between mephedrone, ecstasy and cocaine. *Eur Addict Res* 2013; 19:276-282.

Mounteney J, Griffiths P, Sedefov R, Noor A, Vicente J, Simon R. The drug situation in Europe: an overview of data available on illicit drugs and new psychoactive substances from European monitoring in 2015. *Addiction.* 2016;111:34-48.

Mueller F, Lenz C, Steiner M, Dolder PC, Walter M, Lang UE, Liechti ME, Borgwardt S. Neuroimaging in moderate MDMA use: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;62:21-34.

Nadkarni GN, Hoskote SS, Piotrkowski J, Annapureddy N. Serotonin syndrome, disseminated intravascular coagulation, and hepatitis after a single ingestion of MDMA in an Asian woman. *Am J Ther* 2014;21:e117-9.

Navarro M, Pichini S, Farré M, Ortuño J, Roset PN, Segura J, de la Torre R. Usefulness of saliva for measurement of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its metabolites: correlation with plasma drug concentrations and effect of salivary pH. *Clin Chem.* 2001;47:1788-95.

Njuguna J, Olieva S, Muruka C, Owek C. Khat consumption in Masalani town, northeastern Kenya. *J Psychoactive Drugs*.2013;45:355-9.

Nicholson PJ, Quinn MJ, Dodd JD. Headshop heartache: acute mephedrone 'meow' myocarditis. *Heart*. 2010; 96:2051-2052.

Nutt D. Illegal drugs laws: clearing a 50-year-old obstacle to research. *PLoS Biol*. 2015;13:e1002047.

O'Brien CP. Drug Addiction. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BJ, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.p.649-668.

Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol*. 2013;27:40-52.

Orsolini L, Papanti GD, Francesconi G, Schifano F. Mind navigators of chemicals' experimenters? A web-based description of e-psychnauts. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*. 2015 May;18(5):296-300.

Ó Mathúna B, Farré M, Rostami-Hodjegan A, Yang J, Cuyàs E, Torrens M, Pardo R, Abanades S, Maluf S, Tucker GT, de la Torre R. The consequences of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, Ecstasy) induced CYP2D6 inhibition in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:523-9.

Pacifici R, Zuccaro P, Hernandez López C, Pichini S, Di Carlo S, Farré M, Roset PN, Ortuño J, Segura J, Torre RL. Acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine alone and in combination with ethanol on the immune system in humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:207-15.

Papaseit E, Vázquez A, Pérez-Mañá C, Pujadas M, de la Torre R, Farré M, Nolla J. Surviving life-threatening MDMA (3,4-methylenedioxymethamphetamine, ecstasy) toxicity caused by ritonavir (RTV). *Intensive Care Med*. 2012;38:1239-40.

Pardo-Lozano R, Farré M, Yubero-Lahoz S, O'Mathúna B, Torrens M, Mustata C, Pérez-Mañá C, Langohr K, Cuyàs E, Carbó MI, de la Torre R. Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT). *PLoS One*. 2012;7:e47599.

Parrott AC, Parrott L, Evans A, Kissling C, Thome J. Heavy ecstasy/MDMA use at cool house parties: substantial cortisol release and increased body temperature. *J Psychopharmacol*. 2007; 21:a35.

Parrott AC. Cortisol and 3,4-methylenedioxymethamphetamine: neurohormonal aspects of bioenergetic stress in ecstasy users. *Neuropsychobiology*. 2009;60:148-158.

Parrott AC, Gibbs A, Scholey AB, King R, Owens K, Swann P, Ogden E, Stough C. MDMA and methamphetamine: some paradoxical negative and positive mood changes in an acute dose laboratory study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;215:527-36.

Parrott AC. MDMA and temperature: a review of the thermal effects of 'Ecstasy' in humans. *Drug Alcohol Depend.* 2012;121:1-9.

Parrott AC. Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:289-307 (a)

Parrott AC, Lock J, Conner AC, Kissling C, Thome J. MDMA can increase cortisol by 800% in dance clubbers. *J Psychopharmacol.* 2013;27:113-114 (b).

Pedersen AJ, Reitzel LA, Johansen SS, Linnet K. In vitro metabolism studies on mephedrone and analysis of forensic cases. *Drug Test Anal.* 2013;5:430-438.

Perfetti X, O'Mathuna B, Pizarro N, Cuyas E, Khymenets O, Almeida B, Pellegrini M, Pichini S, Monks TS, Lau SS, Farré M, Pascual JA, Joglar J, de La Torre R. Neurotoxic thioether adducts of MDMA identified in human urine after ecstasy ingestion. *Drug Metab Dispos.* 2009;37:1448-55

Peiró AM, Farré M, Roset PN, Carbó M, Pujadas M, Torrens M et al. Human pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) after repeated doses taken 2 h apart. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;225: 883-893.

Péterfi A, Tarján A, Horváth GC, Csesztregi T, Nyírády A. Changes in patterns of injecting drug use in Hungary: a shift to synthetic cathinones. *Drug Test Anal.* 2014;6:825-31.

Pichini S, Navarro M, Farré M, Ortuño J, Roset PN, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J, de la Torre R. On-site testing of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (ecstasy) in saliva with Drugwipe and Drugread: a controlled study in recreational users. *Clin Chem.* 2002;48:174-6.

Pichini S, Navarro M, Pacifici R, Zuccaro P, Ortuño J, Farré M, Roset PN, Segura J, de la Torre R. Usefulness of sweat testing for the detection of MDMA after a single-dose administration. *J Anal Toxicol.* 2003;27:294-303.

Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Drummer OH. Deaths involving MDMA and the concomitant use of pharmaceutical drugs. *J Anal Toxicol.* 2011;35:219-26.

Pilgrim JL, Gerostamoulos D, Wooglord N, Drummer OH. Serotonin toxicity involving MDMA (ecstasy) and moclobemide. *Forensic Sci Int.* 2012;215:184-8.

Pizarro N, Ortuño J, Farré M, Hernandez-Lopez C, Pujadas M, Llebaria A et al. Determination of MDMA and its metabolites in blood and urine by gas chromatography-mass spectrometry and analysis of enantiomers by capillary electrophoresis. *J Anal Toxicol.* 2002; 26:157-165.

Pizarro N, Farré M, Pujadas M, Peiró AM, Roset PN, Joglar J, de la Torre R. Stereochemical analysis of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and its main metabolites in human samples including the catechol-type metabolite (3,4-dihydroxymethamphetamine). *Drug Metab Dispos.* 2004;32:1001-7.

Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Informe 2013. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Madrid. 2013. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pgl/2_Informe_2013.pgl. Consultado 11-04-2016.

Plan Nacional Sobre Drogas. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES 2014). Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pgl/2016_ESTUDES_2014-2015.pgl. Consultado el 09/04/2016.

Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Encuesta 2013-2014 sobre consumo de sustancias psicoactivas en el ámbito laboral en España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Madrid. 2015. Disponible en: <http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/catalogoPNSD/publicaciones/pgl/EncuestaLaboral2013.pgl>. Consultado el 11/04/2016.

Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. Informe 2015. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad: Madrid. 2016. Disponible en: <http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/home.htm>. Consultado el 11/04/2016.

Pozo OJ, Ibáñez M, Sancho JV, Lahoz-Beneytez J, Farré M, Papaseit E et al. Mass Spectrometric Evaluation of Mephedrone In Vivo Human Metabolism: Identification of Phase I and Phase II Metabolites, Including a Novel Succinyl Conjugate. *Drug Metab Dispos.* 2015;43: 248-257.

Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *J Med Toxicol.* 2012 Mar;8(1):33-42.

Psychonaut Web Mapping Research Group. Mephedrone Report. London, UK: Institute of Psychiatry, King's College London; 2009.

Pubchem, mephedrone. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/mephedrone>. Consultado: 12/04/2016.

Pubchem, MDMA. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/mdma>. Consultado: 12/04/2016.

Qasim A, Townend J, Davies MK. Ecstasy induced acute myocardial infarction. *Heart.* 2001;85:E10.

Ramaekers JG, Kuypers KP, Samyn N. Stimulant effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) 75 mg and methylphenidate 20 mg on actual driving during intoxication and withdrawal. *Addiction.* 2006;101:1614-21.

Ramaekers JG, Kuypers KP, Bosker WM, Brookhuis KA, Veldstra JA, Simons R, Martens M, Hjalmdahl M, Forsman A, Knoche A. Effects of stimulant drugs on actual and simulated driving: perspectives from four

experimental studies conducted as part of the DRUID research consortium. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;222:413-8.

Ramoz L, Lodi S, Bhatt P, Reitz AB, Tallarida C, Tallarida RJ, Raffa RB, Rawls SM. Mephedrone ("bath salt") pharmacology: insights from invertebrates. *Neuroscience*. 2012;208:79-84.

Regan L, Mitchelson M, Macdonald C. Mephedrone toxicity in a Scottish emergency department. *Emerg Med J*. 2011;28:055-8.

Ridpath A, Driver CR, Nolan ML, Karpati A, Kass D, Paone D, Jakubowski A, Hoffman RS, Nelson LS, Kunins HV; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Illnesses and deaths among persons attending an electronic dance-music festival - New York City, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:1195-8.

Robinson JE, Agoglia AE, Fish EW, Krouse MC, Malanga CJ. Mephedrone (4-methylmethcathinone) and intracranial self-stimulation in C57BL/6J mice: comparison to cocaine. *Behav Brain Res*. 2012;234:76-81.

Rojek S, Kłys M, Maciów-Głąb M, Kula K, Strona M. Cathinones derivatives-related deaths as exemplified by two fatal cases involving methcathinone with 4-methylmethcathinone and 4-methylethcathinone. *Drug Test Anal*. 2014;6:770-7.

Rosenson, J., Smollin, C., Sporer, K.A., Blanc, P., Olson, K.R. Patterns of ecstasy-associated hyponatremia in California. *Annals of Emergency Medicine*. 2007;49:164-71.

Salomone A, Gazzilli G, Di Corcia D, Gerace E, Vincenti M. Determination of cathinones and other stimulant, psychedelic, and dissociative designer drugs in real hair samples. *Anal Bioanal Chem.* 2016;408:2035-42.

Sammler EM, Foley PL, Lauder GD, Wilson SJ, Goudie AR, O'Riordan JI. A harmless high? *Lancet.* 2010;376:742.

Samyn N, De Boeck G, Wood M, Lamers CT, De Waard D, Brookhuis KA, Verstraete AG, Riedel WJ. Plasma, oral fluid and sweat wipe ecstasy concentrations in controlled and real life conditions. *Forensic Sci Int.* 2002;128:90-7.

Sano R, Hasuike T, Nakano M, Kominato Y, Itoh H. A fatal case of myocardial damage due to misuse of the "designer drug" MDMA. *Leg Med (Tokyo).* 2009;11:294-7.

Schifano F, Albanese A, Fergus S, Stair JL, Deluca P, Corazza O et al; Psychonaut Web Mapping; ReDNet Research Groups. Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl).* 2011;214: 593-602.

Schifano F, Corkery J, Ghodse AH. Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, "meow meow") in the United Kingdom. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32:710-714.

Schmid B, Bircher J, Preisig R, K pfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther.* 1985;38:618-24.

Sedefov R, Gallegos A, Mounteney J, Kenny P. Monitoring novel psychoactive substances: a global perspective. In: Dargan PI, Wood DM, editors. Novel psychoactive substances: classification, pharmacology and toxicology. 1st ed. San Diego: Elsevier; 2013. pp. 29-54.

Smith C, Cardile AP, Miller M. Bath salts as a "legal high". *Am J Med.* 2011;124:e7-8.

Segura M, Farré M, Pichini S, Peiró AM, Roset PN, Ramírez A, Ortuño J, Pacifici R, Zuccaro P, Segura J, de la Torre R. Contribution of cytochrome P450 2D6 to 3,4-methylenedioxymethamphetamine disposition in humans: use of paroxetine as a metabolic inhibitor probe. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:649-60.

Sessa B, Nutt D. Making a medicine out of MDMA. *Br J Psychiatry.* 2015;206:4-6.

Shortall SE, Macerola AE, Swaby RT, Jayson R, Korsah C, Pillidge KE, Wigmore PM, Ebling FJ, Richard Green A, Fone KC, King MV. Behavioural and neurochemical comparison of chronic intermittent cathinone, mephedrone and MDMA administration to the rat. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:1085-95 (a).

Shortall SE, Green AR, Swift KM, Fone KC, King MV. Differential effects of cathinone compounds and MDMA on body temperature in the rat, and pharmacological characterization of mephedrone-induced hypothermia. *Br J Pharmacol.* 2013;168:966-77 (b).

Shortall SE, Spicer CH, Ebling FJ, Green AR, Fone KC, King MV. Contribution of serotonin and dopamine to changes in core body

temperature and locomotor activity in rats following repeated administration of mephedrone. *Addict Biol.* 2015 Jul 16.

Shulgin AT. History of MDMA. In: Peroutka SJ. *Ecstasy: the clinical, pharmacological and neurotoxicological effects of the drug MDMA.* Boston: Kluwer Academic Publishers 1990, p. 1-20.

Sivagnanam K, Chaudari D, Lopez P, Sutherland ME, Ramu VK. "Bath salts" induced severe reversible cardiomyopathy. *Am J Case Rep.* 2013;14:288-291.

Simmler LD, Buser TA, Donzelli M, Schramm Y, Dieu LH, Huwyler J et al. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro. *Br J Pharmacol.* 2013;168:458-70.

Smilkstein MJ, Smolinske SC, Rumack BH. A case of MAO inhibitor/MDMA interaction: agony after ecstasy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1987;25:149-59.

Steuer AE, Schmidhauser C, Tingelhoff EH, Schmid Y, Rickli A, Kraemer T, Liechti ME. Impact of Cytochrome P450 2D6 Function on the Chiral Blood Plasma Pharmacokinetics of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and Its Phase I and II Metabolites in Humans. *PLoS One.* 2016;11:e0150955.

Stough C, Downey LA, King R, Papafotiou K, Swann P, Ogden E. The acute effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine and methamphetamine on driving: a simulator study. *Accid Anal Prev* 2012;45:493-7.

Steele TD, McCann UD, Ricaurte GA. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy"): pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1994;89:539-51.

Sumnall H and Wooding O. Mephedrone - an update on current knowledge. 2009. Disponible en: <http://www.drugsandalcohol.ie/12762/1/Mephedrone.pgl>. Consultado el 12/04/2016.

The NHS Information Centre Lifestyle Statistics. *Statistics on Drug Misuse: England 2011*. England: The NHS Information Centre.; 2011.

The Global Drug Survey 2010 findings. Disponible en: <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-global-drug-survey-2014-findings/>. Consultado el 13/04/2016.

The Global Drug Survey 2012 findings. Disponible en: <http://www.globaldrugsurvey.com/the-global-drug-survey-2012-findings/>. Consultado el 13/04/2016

The Global Drug Survey 2014 findings. Disponible en: <http://www.globaldrugsurvey.com/facts-figures/the-global-drug-survey-2014-findings/>. Consultado el 13/04/2016.

The vaults of Erowid. 4-methylmethcathinone/mephedrone. 2016. Disponible en: https://www.erowid.org/chemicals/4_methylmethcathinone/4_methylmethcathinone.shtml Consultado el 12/04/2016.

Toennes SW, Harder S, Schramm M, Niess C, Kauert GF. Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:125-30.

Torrance H, Cooper G. The detection of mephedrone (4-methylmethcathinone) in 4 fatalities in Scotland. *Forensic Sci Int*. 2010;202:e62-3.

Tucker GT, Lennard MS, Ellis SW, Woods HF, Cho AK, Lin LY, Hiratsuka A, Schmitz DA, Chu TY. The demethylenation of methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy") by debrisoquine hydroxylase (CYP2D6). *Biochem Pharmacol* 1994;47:1151-6.

Turillazzi E, Riezzo I, Neri M, Bello S, Fineschi V. MDMA toxicity and pathological consequences: a review about experimental data and autopsy findings. *Curr Pharm Biotechnol*. 2010;11:500-9.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNDOC), 1961. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Disponible en: https://www.unodc.org/pgl/convention_1961_es.pgl. Consultado el: 13/04/2016.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNDOC), 1971. Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Disponible en: https://www.unodc.org/pgl/convention_1971_es.pgl. Consultado el 13/04/2016.

United Nations Office on Drugs and Crime (UNDOC), 2013. The challenge of new psychoactive substances. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pgl. Consultado el 13/04/2016.

Vakde T, Diaz M, Uday K, Duncalf R. Rapidly reversible multiorgan failure after ingestion of "Molly" (pure 3,4 methylenedioxymethamphetamine): a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:204

Valente MJ, Guedes de Pinho P, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Carvalho M. Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicol*. 2014;88:15-45.

Vandewater SA, Creehan KM, Taffe MA. Intravenous self-administration of entactogen-class stimulants in male rats. *Neuropharmacology*. 2015 Dec;99:538-45.

Van Dijken, G.D., Blom, R.E., Hene, R.J., Boer, W.H. High incidence of mild hyponatraemia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013; 28:277-83.

Van Hout MC, Brennan R. 'Heads held high': an exploratory study of legal highs in pre-legislation Ireland. *J Ethn Subst Abuse*. 2011;10:256-72.

Van Hout MC, Bingham T. "A costly turn on": patterns of use and perceived consequences of mephedrone based head shop products amongst Irish injectors. *Int J Drug Policy*. 2012;23:188-97.

Van Hout MC, Bingham T. 'Surfing the Silk Road': a study of users' experiences. *Int J Drug Policy*. 2013;24:524-9.

Van Hout MC. An Internet Study of User's Experiences of the Synthetic Cathinone 4-Methylethcathinone (4-MEC). *J Psychoactive Drugs*. 2014;46:273-86.

Vardakou I, Pistos C, Spiliopoulou CH. Drugs for youth via Internet and the example of mephedrone. *Toxicol Lett.* 2011;201:191-5.

Varner KJ, Daigle K, Weed PF, Lewis PB, Mahne SE, Sankaranarayanan A, Winsauer PJ. Comparison of the behavioral and cardiovascular effects of mephedrone with other drugs of abuse in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;225:675-85.

Vogels N, Brunt TM, Rigter S, van Dijk P, Vervaeke H, Niesink RJ. Content of ecstasy in the Netherlands: 1993-2008. *Addiction*. 2009;104:2057-66.

Vouga A, Gregg RA, Haidery M, Ramnath A, Al-Hassani HK, Tallarida CS, Grizzanti D, Raffa RB, Smith GR, Reitz AB, Rawls SM. Stereochemistry and neuropharmacology of a 'bath salt' cathinone: S-enantiomer of mephedrone reduces cocaine-induced reward and withdrawal in invertebrates. *Neuropharmacology*. 2015;91:109-16.

Vuori E, Henry JA, Ojanperä I, Nieminen R, Savolainen T, Wahlsten P, Jäntti M. Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and mocllobemide. *Addiction*. 2003;98:365-8.

Wagner KD, Armenta RF, Roth AM, Maxwell JC, Cuevas-Mota J, Garfein RS. Use of synthetic cathinones and cannabimimetics among injection drug users in San Diego, California. *Drug Alcohol Depend*. 2014;141:99-106.

Weaver MF, Hopper JA, Gunderson EW. Designer drugs 2015: assessment and management. *Addict Sci Clin Pract*. 2015;10:8.

White SR, Obradovic T, Imel KM, Wheaton MJ. The effects of methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy") on monoaminergic neurotransmission in the central nervous system. *Prog Neurobiol.* 1996;49:455-479.

Winstock A, Mitcheson L, Marsden J. Mephedrone: still available and twice the price. *Lancet.* 2010;376:1537 (a).

Winstock AR, Marsden J, Mitcheson L. What should be done about mephedrone? *BMJ.* 2010;340:c1605 (b).

Winstock AR, Mitcheson LR, Deluca P, Davey Z, Corazza O, Schifano F. Mephedrone, new kid for the chop? *Addiction.* 2011;106:154-61 (a).

Winstock A, Mitcheson L, Ramsey J, Davies S, Puchnarewicz M, Marsden J. Mephedrone: use, subjective effects and health risks. *Addiction.* 2011;106:1991-1996 (b).

Wood DM, Davies S, Greene SL, Button J, Holt DW, Ramsey J, Dargan PI. Case series of individuals with analytically confirmed acute mephedrone toxicity. *Clin Toxicol (Phila).* 2010;48:924-7 (a).

Wood DM, Davies S, Puchnarewicz M, Button J, Archer R, Ovaska H et al. Recreational use of mephedrone (4-methylmethcathinone, 4-MMC) with associated sympathomimetic toxicity. *J Med Toxicol.* 2010; 6:327-30 8 (b).

Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Clinical pattern of toxicity associated with the novel synthetic cathinone mephedrone. *Emerg Med J.* 2011;28:280-282.

Wood DM, Dargan PI. Understanding how data triangulation identifies acute toxicity of novel psychoactive drugs. *J Med Toxicol.* 2012;8:300-3 (a).

Wood DM, Dargan PI. Novel psychoactive substances: how to understand the acute toxicity associated with the use of these substances. *Ther Drug Monit.* 2012;34:363-7 (b).

Wood DM, Dargan PI. Mephedrone (4-methylmethcathinone): what is new in our understanding of its use and toxicity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012;39:227-33 (c).

Wood DM, Greene SL, Dargan PI. Emergency department presentations in determining the effectiveness of drug control in the United Kingdom: mephedrone (4-methylmethcathinone) control appears to be effective using this model. *Emerg Med J.* 2013;30:70-1.

Wood DM, Hill SL, Thomas SH, Dargan PI. Using poisons information service data to assess the acute harms associated with novel psychoactive substances. *Drug Test Anal.* 2014;6:850-60.

Wolff K, Tsapakis EM, Pariente CM, Kerwin RW, Forsling ML, Aitchison KJ. Pharmacogenetic studies of change in cortisol on ecstasy (MDMA) consumption. *J Psychopharmacol* 2012;26:419-28.

Wong ML, Holt RI. The potential dangers of mephedrone in people with diabetes: a case report. *Drug Test Anal.* 2011;3:464-5.

World Drug Report 2015. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pgl. Consultado el 09/04/2016.

Wright MJ Jr, Angrish D, Aarde SM, Barlow DJ, Buczynski MW, Creehan KM, Vandewater SA, Parsons LH, Houseknecht KL, Dickerson TJ, Taffe MA. Effect of ambient temperature on the thermoregulatory and locomotor stimulant effects of 4-methylmethcathinone in Wistar and Sprague-Dawley rats. *PLoS One*. 2012;7:e44652 (a).

Wright MJ Jr, Vandewater SA, Angrish D, Dickerson TJ, Taffe MA. Mephedrone (4-methylmethcathinone) and d-methamphetamine improve visuospatial associative memory, but not spatial working memory, in rhesus macaques. *Br J Pharmacol*. 2012;167:1342-52 (b).

Zawilska JB, Andrzejczak D. Next generation of novel psychoactive substances on the horizon - A complex problem to face. *Drug Alcohol Depend*. 2015;157:1-17.

Yang J, Jamei M, Heydari A, Yeo KR, de la Torre R, Farré M, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Implications of mechanism-based inhibition of CYP2D6 for the pharmacokinetics and toxicity of MDMA. *J Psychopharmacol*. 2006;20:842-9.

Yubero-Lahoz S, Pardo R, Farre M, Mathuna BÓ, Torrens M, Mustata C, Perez-Mañá C, Langohr K, Carbó ML, de la Torre R. Changes in CYP1A2 activity in humans after 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, ecstasy) administration using caffeine as a probe drug. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27:605-13.

Yubero-Lahoz S, Pardo R, Farré M, O'Mahony B, Torrens M, Mustata C, Pérez-Mañá C, Carbó ML, de la Torre R. Sex differences in 3,4-methylenedioxymethamphetamine(MDMA; ecstasy) induced

cytochrome P450 2D6 inhibition in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50:319-29.

Yubero-Lahoz S, Kuypers KP, Ramaekers JG, Langohr K, Farré M, de la Torre R. Changes in serotonin transporter (5-HTT) gene expression in peripheral blood cells after MDMA intake. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232:1921-9.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

9 MATERIAL SUPLEMENTARIO

9.1 Pupilometro computerizado



9.2 Modelo EAV

1. INTENSIDAD (ALGUN EFECTO)

NADA _____ MÁXIMO

2. ESTIMULADO

NADA _____ MÁXIMO

3. COLOCADO (IR A GUSTO)

NADA _____ MÁXIMO

4. BUENOS EFECTOS

NADA _____ MÁXIMO

5. MALOS EFECTOS

NADA _____ MÁXIMO

6. LE GUSTA EL FARMACO

NADA _____ MÁXIMO

7. CAMBIOS EN DISTANCIAS

NADA _____ MÁXIMO

8. CAMBIOS EN LOS COLORES

NADA _____ MÁXIMO

9. CAMBIOS EN LAS FORMAS

NADA _____ MÁXIMO

10. CAMBIOS EN LAS LUCES

NADA _____ MÁXIMO

11. ALUCINACIONES - VISIÓN DE LUCES Y MANCHAS

NADA _____ MÁXIMO

12. ALUCINACIONES - VISIÓN DE COSAS, ANIMALES, INSECTOS O GENTE

NADA _____ MÁXIMO

13. ALTERACIONES DE LA AUDICIÓN

NADA _____ MÁXIMO

14. ALUCINACIONES - AUDICIÓN DE SONIDOS Y VOCES

NADA _____ MÁXIMO

15. SOMNOLENCIA

NADA _____ MÁXIMO

16. MAREO

NADA _____ MÁXIMO

17. CONFUSIÓN

NADA _____ MÁXIMO

18. MIEDO

NADA _____ MÁXIMO

19. DEPRESIÓN O TRISTEZA

NADA _____ MÁXIMO

20. SENSACIÓN CORPORAL DIFERENTE O ALTERADA

NADA _____ MÁXIMO

21 SENSACIÓN CORPORAL IRREAL

NADA _____ MÁXIMO

22. ENTORNO DIFERENTE

NADA _____ MÁXIMO

23. ENTORNO IRREAL

NADA _____ MÁXIMO

9.3 Modelo cuestionario ARCI

Señale con una cruz **V (verdadero)** junto a los ítems que describen cómo se siente Ud. en este momento y **F (falso)** junto a los ítems que no describen cómo se siente Ud. en este momento. Debe señalar V o F junto a todos los ítems.

	verdadero	falso
1. Tengo dificultad para hablar.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
2. No estoy tan activo como habitualmente -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
3. Me siento más pesado que ligero.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
4. Me siento lento-----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
5. Siento la cabeza pesada.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
6. Siento como si estuviera evitando a la gente aunque normalmente no me siento así-----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
7. Me siento mareado.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
8. Moverme me parece más difícil de lo habitual -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
9. Estoy irritable.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
10. La gente podría decir que hoy estoy algo apagado-----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
11. Me siento somnoliento.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
12. Estoy lleno de energía -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
13. Hoy tengo más facilidad para decir las cosas.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
14. Las cosas a mi alrededor parecen más agradables de lo habitual-----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
15. Siento una sensación agradable en el estómago.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
16. Temo perder la satisfacción que tengo ahora -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
17. Me siento en completa armonía con el mundo y la gente que me rodea.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
18. Puedo apreciar completamente lo que los demás están diciendo cuando me encuentro así -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
19. Sería siempre feliz si me sintiera como ahora.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
20. Me siento tan bien que sé que los demás pueden comentarlo -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
21. Me siento como si algo agradable acabara de ocurrirme.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
22. Sería siempre feliz si estuviera como ahora -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
23. Me siento más despejado que somnoliento.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F
24. Me siento como si hoy fuera más popular entre la gente-----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F

25. Siento un vacío muy agradable -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
26. Mis pensamientos vienen con más facilidad de lo habitual	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
27. Me siento menos desanimado de lo habitual -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
28. Me apetece hablar de cómo me siento.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
29. Me siento más excitado que somnoliento -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
30. Hoy ha sido muy fácil responder a estas preguntas	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
31. Mi memoria parece mejor de lo habitual -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
32. Me siento como si pudiera escribir durante horas.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
33. Me siento muy paciente -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
34. Siento un hormigueo en algunas partes de mi cuerpo.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
35. Tengo una sensación extraña -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
36. Mis movimientos parecen más rápidos de lo habitual	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
37. Tengo mejor control sobre mí mismo de lo habitual -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
38. Mis movimientos parecen más lentos de lo habitual.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
39. Me es difícil concentrarme en una tarea -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
40. En este momento me siento incapaz de leer algo	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
41. Parece que estoy tardando más de lo que debiera en contestar cada una de estas preguntas ----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
42. Siento las manos torpes.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
43. Noto que me tiembla la mano cuando intento escribir -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
44. Tengo molestias en el estómago.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
45. Noto una creciente percepción de sensaciones corporales -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
46. Me siento ansioso e irritable.....	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
47. Tengo los músculos más débiles de lo habitual-----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
48. Un escalofrío me ha atravesado una o más veces desde que he empezado el cuestionario	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
49. Mis movimientos son libres, relajados y placenteros -----	<input type="checkbox"/> V	<input type="checkbox"/> F		
PCAG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	MBG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	LSD <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	BG <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

9.4 Modelo cuestionario VESSPA

Instrucciones: A continuación señale con una cruz la intensidad con que Ud. experimenta cada uno de los efectos descritos. Recuerde compararlo siempre con su estado habitual (cuando **no** está bajo los efectos de la sustancia debería marcar sólo ceros siendo ésta la línea basal).

INTENSIDAD: 0 Nada 1 Un poco 2 Moderado 3 Bastante 4 Mucho

1. Oigo cosas que en realidad no están	0	1	2	3	4
2. Confundo las dimensiones	0	1	2	3	4
3. Veo las formas de los objetos o de las personas diferentes	0	1	2	3	4
4. Veo lucecitas y manchas	0	1	2	3	4
5. Veo figuritas como cuando miro a través de un caleidoscopio	0	1	2	3	4
6. Veo cosas que en realidad no están	0	1	2	3	4
7. Me siento más débil	0	1	2	3	4
8. Siento como si tuviera más fuerza	0	1	2	3	4
9. Muevo la mandíbula involuntariamente	0	1	2	3	4
10. Tengo la boca seca	0	1	2	3	4
11. Noto que el corazón me va más rápido	0	1	2	3	4
12. Tengo rechinar de dientes	0	1	2	3	4
13. Tengo tensión mandibular	0	1	2	3	4
14. Me siento menos cansado	0	1	2	3	4
15. Estoy lleno de energía	0	1	2	3	4
16. Mis movimientos parecen más lentos	0	1	2	3	4
17. Me siento mareado	0	1	2	3	4
18. Siento la cabeza pesada	0	1	2	3	4
19. Me pesa todo el cuerpo	0	1	2	3	4
20. Me siento más cansado	0	1	2	3	4
21. Me siento muy activo	0	1	2	3	4
22. Me siento muy feliz	0	1	2	3	4
23. Me siento más sociable	0	1	2	3	4
24. Me siento más unido a la gente que me rodea	0	1	2	3	4
25. Estoy de mejor humor	0	1	2	3	4
26. Tengo una actitud más positiva ante las cosas	0	1	2	3	4
27. Me siento más tolerante	0	1	2	3	4
28. Me apetece moverme o hacer algo	0	1	2	3	4
29. Me siento ansioso	0	1	2	3	4
30. Siento desconfianza respecto a la gente de mi alrededor	0	1	2	3	4
31. Estoy pendiente de todo (alerta)	0	1	2	3	4
32. Me siento más despierto	0	1	2	3	4
33. Noto la mente separada del cuerpo	0	1	2	3	4
34. Me siento vigilado	0	1	2	3	4
35. Tengo miedo a volverme loco o perder la razón	0	1	2	3	4
36. Tengo pensamientos extraños	0	1	2	3	4

S

AE

CP

PCS

SA

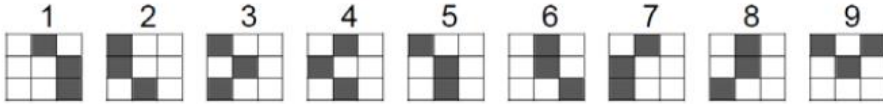
SP

9.5 Modelo cuestionario ICF

Señale con un círculo el número de la clase farmacológica que **mejor** pueda describir el fármaco que ha recibido en esta sesión.

1. PLACEBO
2. BENZODIACEPINAS (como: VALIUM, DIAZEPAM, TRANXILIUM, ROHIPNOL)
3. ALCOHOL
4. ESTIMULANTES (como: ANFETAMINA)
5. DROGAS DE DISEÑO (como: ÉXTASIS)
6. COCAÍNA
7. ALUCINÓGENOS (como: LSD, MESCALINA)
12. CANNABINOIDES (como: MARIHUANA, HASHISH)
13. KETAMINA (SPECIAL K)
14. GHB (ÉXTASIS LÍQUIDO)
15. OTROS (ESPECIFICAR EL NOMBRE) _____

9.6 Ejemplo de DSST



2



9.7 Ala de Maddox



ANEXOS

- 1 Papaseit E, Farré M, Schifano F, Torrens M. Emerging drugs in Europe. *Curr Opin Psychiatry*. 2014 Jul;27(4):243-50.



Emerging drugs in Europe

Esther Papaseit^{a,b}, Magí Farré^{a,b}, Fabrizio Schifano^c, and Marta Torrens^{b,d}

Purpose of review

New psychoactive substances refer to emerging substances that have appeared on the market and are not under international control. NPS have been categorized in different main groups (e.g. synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, phenethylamines, piperazines, ketamine and phencyclidine-type substances, tryptamines). This article reviews the recent literature regarding emerging trends of NPS in Europe.

Recent findings

According to the last report of the European Union Early warning system (EWS), 73 NPS were officially identified for the first time. The more frequent NPS self-reported or detected are synthetic cannabinoids and cathinones. A combination of different NPS and also mixed with other drugs, mainly cannabis and ecstasy, is usual among experienced drug users. Acute NPS toxicity includes significant psychoactive and sympathomimetic effects.

Summary

This article summarizes new European epidemiological and clinical data published between January and December 2013 on NPS. In the last few years, there has been a rapid increase in the number of NPS launched on the European drugs market. The presence of some of these new substances has been detected through surveys/questionnaires, studies in drug samples and biological fluids, and case reports and NPS-induced fatalities.

Keywords

bath salts, designer drugs, legal highs, new psychoactive substances, research chemicals

- 1.1 Pozo ÓJ, Ibáñez M, Sancho JV, Lahoz-Beneytez J, Farré M, Papaseit E, de la Torre R, Hernández F. Mass spectrometric evaluation of mephedrone in vivo human metabolism: identification of phase I and phase II metabolites, including a novel succinyl conjugate. *Drug Metab Dispos.* 2015 Feb;43(2):248-57.

Mass Spectrometric Evaluation of Mephedrone In Vivo Human Metabolism: Identification of Phase I and Phase II Metabolites, Including a Novel Succinyl Conjugate[□]

Óscar J. Pozo, María Ibáñez, Juan V. Sancho, Julio Lahoz-Beneytez, Magi Farré, Esther Papaseit, Rafael de la Torre, and Félix Hernández

Bioanalysis Research Group, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Hospital del Mar Medical Research Institute, Barcelona, Spain (O.J.P.); Research Institute for Pesticides and Water, University Jaume I, Castellón, Spain (M.I., J.V.S., F.H.); Human Pharmacology and Clinical Neurosciences Research Group, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques, Hospital del Mar Medical Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona and Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Spain (J.L.-B., M.F., E.P., R.d.J.T.); and Warwick Systems Biology Centre, University of Warwick, Coventry, United Kingdom (J.L.-B.)

Received September 29, 2014; accepted December 2, 2014

ABSTRACT

In recent years, many new designer drugs have emerged, including the group of cathinone derivatives. One frequently occurring drug is mephedrone; although mephedrone was originally considered as a "legal high" product, it is currently banned in most Western countries. Despite the banning, abuse of the drug and seizures are continuously reported. Although the metabolism of mephedrone has been studied in rats or in vitro using human liver microsomes, to the best of our knowledge, no dedicated study with human volunteers has been performed for studying the in vivo metabolism of mephedrone in humans. Therefore, the aim of this study was to establish the actual human metabolism of mephedrone and to compare it with other models. For this purpose, urine samples of two healthy volunteers, who

ingested 200 mg mephedrone orally, were taken before administration and 4 hours after substance intake. The discovery and identification of the phase I and phase II metabolites of mephedrone were based on ultra-high-performance liquid chromatography coupled to hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometry, operating in the so-called MSⁿ mode. Six phase I metabolites and four phase II metabolites were identified, four of them not previously reported in the literature. The structure of four of the detected metabolites was confirmed by synthesis of the suggested compounds. Remarkably, a mephedrone metabolite conjugated with succinic acid has been identified and confirmed by synthesis. According to the reviewed literature, this is the first time that this type of conjugate is reported for human metabolism.

