



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: DROGAS DE ABUSO EMERGENTES, ¿SON
REALMENTE EMERGENTES? PROYECCIÓN TERAPÉUTICA (III)**

Autor: Eduardo Casas Albertos

Fecha: Julio 2019

Tutor: Rubén Martín Lázaro

INDICE

1. Resumen	2
2. Introducción y antecedentes	2
2.1 Concepto de emergente	2
2.2 Clasificación drogas emergentes	3
3. Objetivos.....	4
4. Metodología.....	4
5. Resultados.....	5
5.1 Alucinógenos	5
5.2 Alucinógenos emergentes	7
5.2.1 <i>Salvia Divinorum</i>	7
5.2.2 <i>Kratom</i>	9
5.2.3 Peyote	10
5.2.4 Solanáceas: <i>Datura</i>	11
5.2.5 Ayahuasca	13
5.2.6 2C-B	14
6. Discusión	15
7. Conclusiones	17
8. Bibliografía	17

1. RESUMEN

Las drogas emergentes son sustancias que no por ser nuevas sino por su reciente aumento de la prevalencia plantean verdaderos riesgos en la salud pública ya que por lo general la evidencia científica es muy limitada. Entre ellas, destaca el aumento del abuso de alucinógenos, normalmente, de origen natural cuyos mecanismos de acción relacionados con la actividad serotoninérgica, efectos y tratamientos no están aún muy claros. *Salvia Divinorum*, Kratom, Ayahuasca, Peyote, Estramonio y 2C-B son algunos ejemplos de sustancias con efectos psicodélicos similares, que actualmente se clasifican como emergentes. Asimismo, un aspecto relevante del estudio de estas drogas es su potencial capacidad antidepresiva y tratamiento de la ansiedad, aspecto que plantea la necesidad de mayor información científica y el trato objetivo con sus consecuencias a medio-largo plazo.

Palabras clave: Drogas emergentes, Salvia, Kratom, Ayahuasca, Peyote, Datura, 2C-B, alucinógeno, antidepresivo, receptor serotoninérgico.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2.1 El concepto de emergente

El término drogas emergentes puede provocar cierta sensación de ambigüedad. El concepto de droga emergente se refiere a aquellas sustancias naturales o de síntesis introducidas en el mercado de las drogas de abuso en un periodo de tiempo reciente. (1)

No obstante, emergente no significa nuevo, muchas veces se trata de un re-descubrimiento de lo ya conocido (como el ejemplo de la metanfetamina cuya recurrencia en la aparición suele ser cíclica y se dice que ha surgido como nueva droga en repetidas veces de la última década). (2)

Es posible confundir este término con conceptos más generalistas como drogas de síntesis, drogas de diseño o drogas recreativas. Por ello se utiliza un término que relativamente engloba a los otros tres al llamarlos “drogas” y no prejuzga el momento en el que han surgido, ni su origen ya sea natural, de elaboración en laboratorio a partir de un principio presente en la naturaleza, o totalmente sintética.

Por lo tanto, son sustancias que aparecen, reaparecen o emergen desde una posición no perceptible, y en muchas ocasiones llevan a los medios de comunicación a darles una notoriedad exagerada y hasta casi publicitaria. (1)

2.2 Tipos de drogas emergentes

En la bibliografía revisada se trata este tema de maneras diferentes y por lo tanto podemos hablar de distintos grupos de drogas tales como:

2.2.1 Smart drugs y distintos conceptos de “drogas”

Las drogas conocidas como legal highs o **smart drugs** no se abordarán en el presente trabajo, pero sí se considera importante al menos mencionarlas ya que son sustancias de venta legal que imitan los efectos de las drogas ilegales pero que, o bien no poseen ingredientes psicoactivos, o bien la legislación no las ha prohibido de momento.(3) Pertenecen a este grupo los Reseach Chemicals (RCs), que son sustancias químicas de investigación o “nuevas sustancias de síntesis” con actividad psicoactiva y cuyo prototipo fue la mefedrona (legal en España hasta 2011) (4). Piperacinas y, además, dentro de este grupo también se habla de sustancias psicocactivas bajo el nombre de spice. Estos últimos son productos derivados de cannabinoides que se consumen bajo la advertencia de: “no apto para consumo humano”, no son detectables en los test de drogas y se venden como una alternativa al cannabis. (5) Los principales problemas de cara a la salud pública de este grupo de productos son, por una parte el deficitario conocimiento científico que se tiene sobre ellos pues se produce un efecto de adaptación en la fabricación del producto hacia sustancias no controladas cada vez que se legisla la prohibición de una de ellas, y por tanto no se llegan demostrar las consecuencias de su consumo en el ser humano. (6) Por consiguiente el tratamiento de sus efectos toxicológicos no es nada fácil en las salas de urgencias ya que distintas drogas pueden presentar los mismos signos clínicos pero la identificación de la sustancia, al haber poca evidencia científica, se hace muy complicada.

También se habla de **drogas recreativas** para referirse a aquellas sustancias psicoactivas, generalmente ilegales, que son consumidas principalmente en raves o en macrodiscotecas. Las más comunes son: éxtasis (MDMA) y otros derivados anfetamínicos, Rohipnol (flunitrazepam), ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos.

El concepto de **drogas de diseño** es exclusivo de sustancias de abuso sintetizadas con el fin de producir los mismos efectos subjetivos que las drogas ilícitas. Su estructura suele ser completamente diferente a la de las drogas ilegales, produciendo efectos similares. A menudo, estas sustancias sintetizadas son más potentes y tóxicas que los productos originales. Por otro lado, además, muchas de las nuevas drogas son simplemente modificaciones bien conocidas de la efedrina, la metcatinona, los opioides sintéticos o la meperidina. (2)

2.2.2 Pharming

Con respecto a otro grupo de drogas calificadas como emergentes, nos encontramos con el caso del fenómeno “**pharming**”. Se trata de fármacos aprobados, pero que se utilizan de manera ilícita, normalmente buscando los efectos adversos a través de una dosificación mayor a la terapéutica. Son drogas relativamente accesibles ya que algunas las tenemos incluso en casa, son baratas y legales, lo que causa en el consumidor y su entorno una banalización del medicamento sin tener en cuenta el daño potencial con el uso indiscriminado. Además, estas sustancias suelen ir asociadas al alcohol y/u otras drogas luego la gravedad es aún mayor.

Hay tres grandes grupos sobre los que podemos agrupar los fármacos más utilizados en estimulantes, entre ellos metilfenidato y dextrometorfano; analgésicos opioides como fentanilo y oxiconona; e hipnosedantes tanto benzodiacepinas como las *z-drugs* zolpidem y zopiclona. (7) (8)

2.2.3 Alucinógenos

Por último, el tercer grupo de drogas emergentes son los **alucinógenos** y se presentan como el sujeto principal de este trabajo por resultarme los más interesantes ya que falta aún mucha investigación pues afectan al funcionamiento cognitivo y en ese campo hay muchas incógnitas, además, su consumo no es simplemente recreativo, sino que alteran la percepción de la realidad y de uno mismo, con posibles aplicaciones terapéuticas en tratamientos de depresión, ansiedad y complejos personales.

Los alucinógenos comprenden un amplio grupo de sustancias, cuyo principio activo referente es el LSD, a pesar de no ser emergente, pero ha sido la base del estudio de la farmacología de estos compuestos. Las drogas tratadas resultan emergentes, a veces, por aparecer en otro contexto tradicional, de producción y consumo. Son estos derivados de muchas plantas calificadas como sagradas como la *Salvia Divinorium*, la ayahuasca (compuesta por la mezcla de las especies *Banisteriopsis caapi* y *Psychotria viridis*) tradicional de la cuenca del Amazonas, el peyote (*Lophophora williamsii*) del norte de México y otras como el Kratom (*Myragyna speciosa*), 2C-B y el género *Datura*, en el que se encuentra el estramonio (*Datura stramonium*). Su interés radica en que cada vez hay más usuarios que las utilizan y por tanto es necesario el entendimiento de su actividad, para comprender qué busca el usuario que las consume, así como qué peligros conllevan y la posibilidad de extraer conclusiones que posibiliten en un futuro aplicarse en terapéutica. (1)

3. OBJETIVOS

Estudiar las sustancias alucinógenas de uso emergente para:

Aclarar hasta qué punto son emergentes o bien se trata de recuperación de su consumo. Identificar sus propiedades psicoactivas, así como establecer sus mecanismos de acción, sus proyecciones terapéuticas y las consecuencias toxicológicas del abuso y los diferentes tratamientos para revertirlas.

Estudiar su epidemiología para analizar realmente su impacto en la sociedad y la salud pública.

4. METODOLOGÍA

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica en bases de datos y motores bibliográficos como Pubmed, Elsevier, MeSH o Dialnet así como libros y artículos de la biblioteca virtual de la Universidad Complutense de Madrid y Google académico. Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para las bases de datos, de descriptores y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos, como por ejemplo: nombre de la sustancia + *mechanism, effects, use, pharmacology, therapeutic o toxicology, epidemiology*.

Los artículos se seleccionaron atendiendo a su año de publicación (limitando los estudios publicados a partir del año 2010 hasta la actualidad, aunque para tener una visión más global se han consultado artículos anteriores), el idioma, inglés, portugués o español, y a su índice de impacto. Otros criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos experimentales in vitro, ensayos clínicos y estudios que valoren la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida del usuario de estas drogas.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda de informes de sociedades científicas y organizaciones oficiales como la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito UNODC o el centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), así como datos epidemiológicos obtenidos de la EMCDDA.

5. RESULTADOS

5.1 ALUCINÓGENOS

Diferentes plantas, hongos, animales y actualmente también la síntesis química son fuentes de las sustancias alucinógenas. Por ello, han sido utilizadas desde hace milenios, e incluso en la actualidad, como pilar fundamental de los rituales religiosos y espirituales por parte de pueblos indígenas y distintas culturas a lo largo de la Humanidad. Actualmente se siguen utilizando, aunque en la mayoría de los casos ha cambiado definitivamente el entorno y la finalidad de su consumo y asistimos a un uso esencialmente recreativo y personal. (9)

Se define alucinación como la percepción sensorial de uno o más estímulos alejada de la realidad objetiva. Este tipo de drogas actúa distorsionando la percepción del entorno a todos los niveles sensoriales, aunque comúnmente los efectos son visuales o auditivos. (10)

No obstante, los efectos de la experiencia psicodélica pueden ser muy distintos en cada persona debido a que están completamente condicionados por el tipo de sustancia y la dosis empleada, el ambiente de consumo y la predisposición del individuo. Por ello, el concepto “alucinógeno” quizá no sea totalmente adecuado puesto que simplifica los efectos y síntomas al hacer referencia exclusivamente a la existencia de alucinaciones, y no tiene por qué ser ésta la consecuencia más destacable del consumo. (11)

En cuanto a su clasificación estructural se distinguen las indolamidas entre las que se encuentran el LSD, sus derivados y las triptaminas; las feniletilaminas, donde se habla de anfetaminas alucinógenas (como mescalina) y entactógenas (como MDMA); también las arilciclohexaminas, conocidas como drogas disociativas entre las que encontramos la fenclidina (PCP), ketamina y metoxetamina; y otros como el muscimol y el nitrito de amilo.

Indólicos	Ergotaminoides: LSD, isoergida
	Triptaminas: psilocibina, psilocina, bufotenina
	Carbolinas: harmina, harmalina, ibogaina
Feniletilaminas y derivados	Metilendioxi metanfetamina (MDMA, éxtasis)
	Dimetoximetilanfetamina (DOM o “STP”)
	Mezcalina, miristacina
Cannabinoides naturales	Tetrahidrocannabinol
Arilciclohexilaminas	Fenciclidina (PCP)
	Ketamina
Otros	Nitrito de amilo
	Muscimol

Tabla 1. Esquema de clasificación por estructura

Puesto que esta revisión se centra en drogas emergentes, no se aborda en profundidad el LSD, aunque sí nos servirá de modelo, por ser el psicodélico clásico por excelencia, así como la MDMA cuya actividad se considera entactógena, esto significa que tiene actividad tanto estimulante como alucinógena, lo que provoca en el consumidor cierta apertura social y desarrolla la capacidad de empatizar, durante los efectos. (12)

5.1.1 MECANISMO DE ACCIÓN

El avance en el campo de la neurología nos ha permitido una cierta comprensión del funcionamiento cerebral, lo que nos ha llevado a entender los mecanismos de acción de estas sustancias. En concreto, para el LSD se ha demostrado su actividad sobre receptores serotoninérgicos (5-HT), dopaminérgicos (D2) y sobre el sistema glutamatergico. La experiencia y la relación estructural de muchas drogas con esta molécula nos inducen a asumir mecanismos de acción similares para diferentes alucinógenos. (13,14)

RECEPTOR SEROTONINÉRGICO

El receptor de serotonina es el principal responsable de la actividad psicodélica, por ello se han estudiado los distintos tipos de receptores serotoninérgicos para tratar de entender la actividad del LSD asociada a la acción sobre receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C}; de esta manera:

- El principal receptor responsable de la experiencia psicodélica es el receptor 5-HT_{2A} cuya hiperactivación afecta al circuito corticoestriado-tálamo-cortical y desencadena la interrupción de la comunicación talámica. Esto altera la información sensorial y sensitiva produciendo las citadas distorsiones perceptivas, identificadas como alucinaciones.
- Se ha demostrado que ejerce un efecto agonista sobre el subtipo 5-HT_{1A}. Este es el receptor responsable del efecto antidepresivo de los fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina y su acción viene de la desensibilización del receptor presináptico 5-HT_{1A}, debida al mantenimiento sostenido de serotonina en el espacio sináptico, lo que provoca el aumento de serotonina en la hendidura sináptica y por tanto la actividad sostenida de los receptores.
- Por otro lado, también se ha identificado actividad como agonista parcial sobre receptores 5-HT_{2C}, los cuales se cree que tienen gran relación en la actividad alucinógena, pero aún falta evidencia para confirmarlo. (14)

RECEPTOR GLUTAMATERGICO

A pesar de que los alucinógenos clásicos como LSD y psilocibina no tienen afinidad por el receptor glutamatergico, se ha demostrado que el aumento de la actividad del receptor cortical postsináptico 5-HT_{2A} produce un aumento del glutamato extracelular en la hendidura sináptica.

Su estudio es de gran relevancia ya que un mecanismo similar se asocia a la ketamina y otros anestésicos disociativos, que provocan una alteración del sistema glutamatergico por antagonismo de receptores NMDA. (14)

RECEPTOR DOPAMINÉRGICO

Se ha demostrado actividad sobre receptores D₂, la cual se ha definido en estudios experimentales como agonista parcial, así como sobre los D₁. Este hecho, puede ser también una de las causas de los delirios y alucinaciones, ya que estos receptores están muy relacionados con la percepción de la realidad y la psicosis. (14)

5.1.2 PERFIL TERAPÉUTICO

La actividad sobre receptores 5-HT_{1A} se está estudiando por su potencial terapéutico en el tratamiento de la depresión, ya que se produce un aumento de la serotonina. No obstante, para esta indicación habrá que lidiar con el problema de la hiperactivación del receptor 5-HT_{2A}, puesto que ésta está relacionada precisamente con trastornos depresivos. (14) Otro aspecto de la droga que puede ser de interés terapéutico en el tratamiento de la depresión es la capacidad demostrada de afectar al reconocimiento y procesamiento de las emociones negativas. (15)

Además, se relaciona el uso tradicional de estas sustancias para aliviar la ansiedad y algunas podrían ser utilizadas en tratamientos de deshabituación de adicciones a drogas de abuso, entre ellas los opioides.(14)

Por último, gracias al estudio de la actividad del LSD, se ha observado que produce un estado mental temporal muy similar al estado de la esquizofrenia. Estos avances pueden abrir la puerta al entendimiento de algunos trastornos mentales y desarrollar así fármacos y terapias pertinentes. De hecho, ya en el año 1947 el psiquiatra Walter Stoll, llegó a recomendar el consumo de alucinógenos por parte del terapeuta para llegar a comprender los verdaderos problemas de sus pacientes con respecto a su trastorno. (16)

5.1.3 PERFIL TOXICOLÓGICO

El estudio in vivo de alucinógenos clásicos ha demostrado su seguridad a dosis bajas pero en su uso continuado se ha analizado que tiene gran potencial en el desarrollo de psicosis, esquizofrenia y otros desórdenes psíquicos.(14)

5.2 DROGAS EMERGENTES

De entre las diferentes sustancias alucinógenas se citan las siguientes debido a su aumento en la prevalencia desde los pasados años a la actualidad.

5.2.1 *Salvia Divinorum*

Se trata de una pequeña planta de la familia de la menta, cuyo consumo cultural, religioso y astrológico se asocia a los indios mazatecas de la región de Oaxaca, en México y el principio activo responsable de su actividad es la salvinatorina A. Ésta se localiza en las hojas, y en este caso no comparte mecanismo de acción con los alucinógenos clásicos ya que se trata de un potente agonista de los receptores opioides kappa, sin efecto sobre receptores serotoninérgicos ni receptores NMDA. (17)

Se puede ingerir de forma masticada, fumada, vía sublingual, en pipas de agua o en infusión, aunque en este último caso, con poca potencia toxicológica, debido a que la salvinatorina A se degrada a nivel gastrointestinal. Posee un inicio de acción rápido, dependiendo de la forma de consumo (5-10 minutos para la absorción bucal y 30-60 segundos para las formas fumadas) y los efectos son de corta duración (15 y 30 minutos) aunque puede llegar a durar dos horas. (17)

Esta corta duración y la ausencia de efectos a largo plazo en intoxicaciones agudas (18) es lo que lo hace más llamativo y la *Salvia* cada vez gana más popularidad como droga de abuso fumada. (19)

PERFIL TERAPÉUTICO

Además del uso cultural, se ha utilizado con fines medicinales, para el tratamiento de la anemia, la cefalea y los reumatismos. (17) Actualmente se están investigando distintas líneas terapéuticas que sugieren un mecanismo de acción con efecto antiinflamatorio y analgésico a nivel celular y molecular. Los investigadores se encuentran con el problema de su corta duración de actividad por lo que la búsqueda se centra en encontrar un análogo de la Salvia que induzca la analgesia y reduzca la inflamación a largo plazo sin sufrir los efectos alucinatorios. (20)

PERFIL TOXICOLÓGICO

En cuanto al perfil toxicológico, son los efectos buscados por la práctica del consumo recreativo, destaca el poder disociativo y alucinógeno que los consumidores suelen describir como un estado de trance similar al producido por el LSD, la ketamina o cannabis. No obstante, una parte de ellos hablan de estos efectos disociativos como únicos, sin relación a los de otras sustancias. (21)

Niveles de la intoxicación	Clínica
1	Sonrisas, risas, efectos suaves.
2	Alteración de los procesos de pensamiento.
3	LSD, sinestesias, efectos psicodélicos.
4	Viajero, "alfombra voladora", viaje a otros lugares y épocas, viaje astral.
5	Identidad perdida.
6	Anestesia (con dosis muy altas).

Tabla 2. Niveles de intoxicación por *Salvia Divinorum* (17)

En cuanto al tratamiento por intoxicación, no existe antídoto, por lo que si es necesario se seda al paciente con benzodiazepinas. Algunos investigadores sugieren el tratamiento con naloxona, pero la evidencia científica de momento no lo corrobora. (22)

EPIDEMIOLOGIA

Según la EMCDDA, se manejan datos generales y divididos en franjas de edades, con los que se observa que la prevalencia de la Salvia aumentó del año 2015 al 2016.

En el grupo más grande, comprendido entre los 12 años en adelante, el número de consumidores pasó de 5.106mil en 2015 a 5.436mil en 2016. Al desglosar los datos por edades, se observa que es el grupo de mayores de 25 años el que provoca este aumento siendo en 2015 3.147mil y en 2016 3.821.

Además, en EEUU, según datos del National Survey on Drug Use and Health, en 2006 en torno a 1,8 millones de ciudadanos lo habían consumido alguna vez en la vida y el 0,3% de la población durante el último año. En 2009, se registró un porcentaje del 6% de los alumnos del último curso de instituto reconocían haber consumido Salvia. Este dato es superior al obtenido por consumo de éxtasis del año 2008 en el mismo grupo de personas.

También en 2008, se comprobó que el 74% de las tiendas online en Europa (con una muestra de 27) se vendía esta sustancia, considerada como *legal high*.

5.2.2 Kratom

Kratom es el nombre de la planta *Myragyna speciosa*, originaria de regiones como Indonesia, Tailandia y Malasia, en el sudeste asiático. Es una planta rica en alcaloides en la que el componente principal responsable de la actividad es la mitraginina, aunque también destaca la 7-hidroxitmitragina con mayor potencia, pero mucho menos frecuente que la mitraginina. (23)

Tiene estructura de alcaloide indólico por lo que se relaciona su mecanismo de acción con los alucinógenos clásicos, aunque se ha comprobado que también actúa sobre receptores NMDA. (24)

Se consumen sus hojas y ramas, de forma masticada, fumada o en infusión. En función de la dosis actúa de dos maneras (actividad psicoactiva dosis-dependiente), siendo el efecto estimulante a dosis bajas y acción sedativa cuando la dosis es mayor.

Los efectos vigorizantes y la euforia comienzan a los 10 minutos con una duración de entre 60 y 90 minutos. Los usuarios de Kratom indican que les mejora la capacidad de trabajo, el estado de alerta, les hace más sociales y provoca un aumento del deseo sexual. A dosis sedantes (10-25 g de hojas secas), en cambio, suele producir en los primeros minutos sudoración, mareos, náuseas y disforia, hasta que estos efectos son sustituidos por un estado de relajación y somnolencia que puede durar hasta seis horas. (17)

PERFIL TERAPÉUTICO

Tradicionalmente se ha utilizado como vigorizante, reductor de la fatiga y anorexígeno; como antidiabético, antiparasitario intestinal y como remedio de afectaciones leves gastrointestinales, también para el tratamiento de heridas, del dolor muscular y como antitusivo. Las primeras noticias de su uso datan del año 1836, cuando se empezó a utilizar como sustituto del opio. (25) Además, se ha comunicado el uso en la actualidad de preparados de Kratom para el auto-tratamiento del dolor crónico, como alternativa de reemplazo de los analgésicos opioides y para los síntomas de abstinencia a opiáceos y alcohol. (26)

PERFIL TOXICOLÓGICO

A largo plazo, se han descrito problemas de ansiedad, irritabilidad e incluso aumento de la agresividad. También se ha registrado en individuos con adicción a largo plazo hiperpigmentación de las mejillas, temblores, pérdida de peso e incluso anorexia y episodios de psicosis. (24) El tratamiento frente a intoxicaciones no está establecido, restringiéndose al tratamiento sintomático, aunque a largo plazo se realiza un tratamiento similar al de la retirada de opioides. (26)

Por otro lado, uno de los grandes problemas es precisamente el problema acarreado por el aprovechamiento de su perfil terapéutico y es que al ser barato y poderse consumir de forma anónima, sin supervisión médica, se utiliza en desintoxicaciones a nivel casero lo que puede provocar la adicción del usuario. Se han dado casos de mujeres adictas al Kratom a causa del auto-tratamiento contra la dependencia de opioides que han quedado embarazadas y debido a las complicaciones que pueda provocar en el bebé como el síndrome de abstinencia neonatal, han tenido que ser tratadas con agonistas opioides como la buprenorfina. (26)

EPIDEMIOLOGÍA

A día de hoy, la EMCDDA aún no incluye datos de consumo fuera del Sur de Asia debido a su reciente aparición en el mercado global. Sí incluye datos de Tailandia donde en la franja comprendida entre los 12 y 65 años el 2,32% reconocían haberlo consumido alguna vez, 0,81% el pasado año y 0,57% en los últimos treinta días.

Además, entre los años 2002 y 2004 se mostró un aumento considerable del consumo en estudiantes de instituto pasando del 3,97% al 9,43%.

Estos datos reflejan la emergencia social a la que se enfrentan estos países, los cuáles han reaccionado a través de la ilegalización, como Tailandia donde el Kratom se posiciona como la droga ilegal más consumida. En Malasia, también es ilegal desde 2003, por lo que actualmente queda Indonesia como la principal fuente de producción y distribución para la región y el resto del mundo. (25)

5.2.3 Peyote

El Peyote es un cactus (*Lophophora williamsii*) cuyos botones (excrecencias) contienen el principio activo alucinógeno y su consumo ha sido siempre polémico. A lo largo de la historia se ha querido prohibir por ser incompatible con la pureza de la religión, la salud y la rectitud moral fruto de la convivencia en sociedad.

Sin embargo, su uso tradicional por parte de pueblos indígenas, aunque no necesariamente, tanto en ritos espirituales, como por las propiedades curativas que le atribuyen y como simplemente de recreo ha permitido a esta sustancia llegar a la época actual y expandirse aún más, encontrándose ahora en una situación de emergencia de salud pública. (27)

Originaria de las zonas desérticas del norte de México y el suroeste de EEUU, su consumo se produce mediante la extracción de dichos botones, que son desecados al sol para posteriormente utilizarlo en infusión o fumado. Según la tradición indígena, el consumo de mescalina permite al usuario una introspección personal que le acerca a lo divino. La bibliografía, lejos de ser tan mística, refiere alucinaciones muy coloreadas y con frecuencia con un aspecto emotivo muy profundo. (11)

A pesar de que el Peyote es una planta que contiene al menos 15 diferentes alcaloides con estructura relacionada con la feniletilamina e isoquinolina y podrían ser todos ellos bioactivos, las propiedades psicodélicas del cactus son atribuidas a la mescalina. (28) La mescalina tiene unos efectos relacionados con los de los alucinógenos clásicos pues su actividad alucinógena es consecuencia de la activación de receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A} y α_2 , pero no se considera que tengan el mismo mecanismo de acción. (29)

PERFIL TERAPÉUTICO

Se plantea el uso de este tipo de sustancias psicodélicas como una alternativa con el fin de paliar los dolores, físicos y mentales, de personas terminales, aunque son necesarios todavía muchos datos sobre estas drogas, el debate que traspasa los límites farmacológicos empieza a coger cada vez más relevancia. (30)

PERFIL TOXICOLÓGICO

Por encima de 0,5 g, la mescalina puede ser tóxica, provocando náuseas, taquicardia, ansiedad y síndrome psicótico. (27) Además, se han registrado ciertos signos clínicos entre ellos aumento de la presión y ritmo cardíaco, incremento de la actividad motora, pero con trastornos de la marcha, midriasis excesiva, aumento de las secreciones, descenso de la potasemia, temblor y escalofríos por alteración en la sensación de frío y calor. (31)

Se trata de una intoxicación de la que no hay antídoto por lo que el tratamiento es sintomático, principalmente con ansiolíticos, aunque normalmente sus efectos desaparecen de manera progresiva y espontánea. (32)

EPIDEMIOLOGÍA

El consumo de peyote en jóvenes estadounidenses (17-25 años) es del 0,4% por debajo del LSD y la psilocibina con un 3,1% y 2,1% respectivamente. En relación con otras drogas, su prevalencia es muy minoritaria representando un 0,004% de las exposiciones a drogas totales registradas.

En 2010, 11 millones de residentes estadounidenses reconocían el uso alguna vez en la vida del principio activo mescalina y 6 millones de personas decían haber consumido peyote. (33)

5.2.4 Solanáceas: Datura

La familia *Solanaceae* es una extensa familia de plantas con actividad toxicológica, entre ellas destacan el beleño (*Atropa belladonna*), estramonio (*Datura stramonium*) y el beleño negro (*Hyoscyamus niger*). Esta actividad es consecuencia de la presencia de alcaloides tales como la atropina (mezcla racémica ambos isómeros de la hiosciamina), la escopolamina (o hioscina) y la citada hiosciamina (L-isómero de la atropina).

Las diferentes especies del género *Datura* han sido utilizadas tradicionalmente por civilizaciones precolombinas y en rituales medievales ligados a la magia y la brujería en Europa y en México. Son 14 especies toxicológicas que componen este género *Datura* y se las clasifica como droga emergente debido a su uso recreativo y la alarma social se debe a su relación con crímenes de abuso sexual, siendo sus alcaloides activos responsables de la llamada sumisión química. (34)

La actividad de estos alcaloides tiene efecto antimuscarínico por antagonismo competitivo del receptor de acetilcolina, reduciendo así la actividad del sistema parasimpático, por lo que los efectos periféricos más acusados son midriasis pasiva, relajación del músculo liso, inhibición de la producción de secreciones, taquicardia, arritmias... A nivel del sistema nervioso central originan agitación, alucinaciones, delirio, confusión mental y coma. (1). Además, estas intoxicaciones suelen producir sequedad bucal y sed, dificultad para deglutir y hablar, visión borrosa y fotofobia; así como descoordinación motora y agresividad.

La concentración total de alcaloides es variable (0,2-0,5%), ya que depende de diversos factores como parte de la planta utilizada, momento del año de recolección, abono utilizado o si ha sido desecada o no. Estos compuestos activos se encuentran en toda la planta, pero en las semillas es donde la concentración es más alta (0,1 mg de atropina por semilla). (35)

PERFIL TERAPÉUTICO

Debido a su alta toxicidad, su uso en terapéutica es limitado, aunque hasta hace unos años se utilizaba el estramonio de manera fumada como cigarrillos sedantes para dificultades respiratorias en pacientes asmáticos. También se encuentran usos como antiparkinsoniano y antiespasmódico. Por otro lado, se ha estudiado el extracto alcohólico de las semillas y se observa actividad analgésica en ratas tanto en dolor agudo como crónico. Además, se está avanzando en el estudio de la actividad citotóxica de las hojas de estramonio sobre diversas líneas tumorales y se ha demostrado in vitro que esto es debido a que induce gran estrés oxidativo. (36)

PERFIL TOXICOLOGICO

Como ya se ha citado, la intoxicación por alcaloides tropánicos produce efectos parasimpaticolíticos. El abuso de esta droga se caracteriza por sequedad de piel y boca por bloqueo de las secreciones, midriasis, taquicardia, hipertermia, disminución de la actividad intestinal, retención urinaria y desórdenes neurológicos cursados con ataxia. Afecta también a la memoria a corto plazo y produce desorientación, confusión, alucinaciones tanto visuales como auditivas, psicosis, delirio, convulsiones y coma. Se ha notificado también afectación respiratoria y colapso cardiovascular. En casos excepcionales se ha descrito rabiomiolisis y hepatitis fulminante. (37)

El fuerte poder alucinógeno y euforizante conlleva a que aparezcan intoxicaciones en situaciones con condiciones muy poco controladas como en fiestas y macrofiestas, buscando una mayor desinhibición. (38)

Estos jóvenes corren un riesgo vital y queda así establecido con la aparición del caso de jóvenes intoxicados durante una "rave" bajo los efectos del estramonio, lo que les provocó la imposibilidad de sudar y refrigerar el organismo y acabó desarrollándose una hipertermia fatal. (39)

El tratamiento frente a la intoxicación aguda responde a un lavado gástrico y si es necesario la utilización de carbón activo, junto con fisostigmina, enzima que bloquea eficazmente la acetilcolinesterasa que recupera los niveles del neurotransmisor acetilcolina revirtiendo los efectos parasimpaticolíticos. (32)

EPIDEMIOLOGÍA

En Europa, se observa un aumento considerable del número de intoxicaciones por estramonio, en especial en Francia donde el fenómeno es alarmante.

En Estados Unidos es causante del 20% de las intoxicaciones por material vegetal. Aunque, solo el 5% de los casos tienen consecuencias fatales, debido a que el tratamiento de la intoxicación está estandarizado y el riesgo se produce en función del tiempo que transcurre antes del tratamiento. (40)

5.2.5 Ayahuasca

La Ayahuasca es el nombre que recibe la mezcla de plantas compuesta por el tallo de *Banisteriopsis caapi* y las hojas de *Psychotria viridis*. Es una droga de uso tradicional por los pueblos indígenas amazónicos, aunque se observa un repunte de su consumo en personas no indígenas que comenzó hace unos años en Brasil, Perú, Colombia y Ecuador y actualmente la práctica espiritual y recreativa se extiende por todo el mundo.

La combinación cocida de plantas es realmente relevante pues *Banisteriopsis caapi* contiene compuestos β -carbonílicos como harmina, tetrahydroharmina (THH) y harmalina; mientras que *Psychotria viridis* es rica en un alucinógeno de tipo indólico con estructura de triptamina que es el DMT. Los principios activos β -carbonílicos actúan inhibiendo la MAO-A periférica lo que provoca un aumento del nivel de monoaminas, sobreactivando el sistema nervioso simpático; pero además esta inhibición lleva al DMT a no ser degradado por la MAO-A periférica, con lo que fácilmente alcanza el sistema nervioso central y desarrolla los efectos alucinógenos actuando sobre el receptor 5-HT_{2A}. Además, la harmina se ha visto que tiene un mecanismo de acción simultáneo, consistente en la inhibición de la tirosina-fosforilación-regulada kinasa, lo cual estimula la proliferación de células neuronales progenitoras. (41)

PERFIL TERAPÉUTICO

Se ha evidenciado que la administración de ayahuasca y sus alcaloides tienen efecto antidepresivo y ansiolítico, se utiliza en deshabitamiento de adicciones e incluso se piensa que tiene cierto poder neuroprotector, esto último debido al control de la proliferación celular.

El poder antidepresivo no solo viene de la acción del DMT sino también la harmina, mediante diferentes mecanismos que aún no están muy claros. (41)

De manera más general, la tradición le ha otorgado la distinción de “planta maestra” por sus usos como remedio físico, emocional y espiritual. Para algunos usuarios la experiencia es descrita como un renacimiento y se refieren incluso cambios de mentalidad como aceptación de los defectos y complejos, así como desarrollo de reflexiones existenciales. (42)

PERFIL TOXICOLÓGICO

Estudios in vitro han evidenciado la ausencia de daño celular por los efectos del DMT y también se ha demostrado que la ayahuasca tiene un perfil seguro, con una dosis letal 50 veces superior a la dosis efectiva, aunque son muy notables los casos de náuseas y vómitos, temblores y convulsiones, cambios en la distribución de colágeno y elastina. (42) Estos síntomas son tratados de manera específica, tras un lavado de estómago y aporte de electrolitos si fuera necesario, en función de la clínica que presente el paciente ya sea por síndrome serotoninérgico, nicotínico, o anticolinérgico. (43)

EPIDEMIOLOGÍA

En cuanto a los datos de consumo de DMT publicados por la EMCDDA se observa un aumento en todos los grupos y franjas de edad, salvo los jóvenes entre 18 y 25 años que se mantiene relativamente estable, en los años 2015 y 2016, pasando de 2.150mil a 2.238 mil personas a

partir de 12 años de edad. No obstante, estos datos no se restringen al uso de la ayahuasca sino también al consumo de DMT, AMT y 5-MeO-DIPT.

5.2.6 2C-B.

La 5-dimetoxi-4-bromo-feniletilamina, más conocida como 2C-B, es una molécula de síntesis obtenida en el año 1975. Se cree que la posición del bromo es fundamental en la similitud de esta molécula con otros alucinógenos.

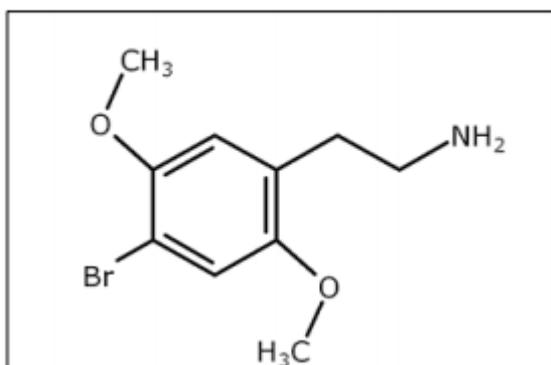


Figura 1. Estructura de la molécula 2C-B (44)

Como derivado de anfetamina, se relaciona su actividad con el incremento de las concentraciones de dopamina y serotonina en la sinapsis. En concreto, no se la relaciona con receptores 5-HT_{2A} como otros alucinógenos clásicos y se cree que actúa sobre receptores 5-HT_{2C}, siendo estos en este caso los responsables principales del efecto alucinógeno, aunque la evidencia todavía no permite afirmarlo.

Sí se ha demostrado afinidad sobre receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1C}, así como su agonismo parcial sobre receptores α_1 . La activación de los receptores serotoninérgicos está muy relacionada con el aumento de dopamina en el núcleo accumbens.

La posología de esta sustancia es oral en dosis de entre 10 y 30 mg, aunque se han registrado testimonios de consumos de hasta 100mg. 2C-B a dosis baja pero efectiva provoca euforia, psicoestimulación y alteraciones leves de la percepción. Tardan en aparecer sus efectos agudos entre 20 y 90 minutos, que duran hasta 6 horas. Tras este tiempo le siguen entre 2 y 4 horas de actividad residual, e incluso una parte significativa refieren efectos residuales con hasta 48 horas tras la ingestión de dosis altas.

A dosis altas causan alucinaciones más profundas y taquicardia, hipertensión e hipertermia. Los consumidores le atribuyen también el aumento de la energía sexual y sensualidad.

PERFIL TERAPÉUTICO

La escasez de estudios terapéuticos no permite llegar a ninguna conclusión clara, aunque sí se ha comprobado que con el consumo se mejora la sociabilidad y en terapéutica psicológica podría ser interesante su utilización con el fin de desarrollar pensamientos inconscientes, así

como con el MDMA, y facilitar y mejorar de esta manera el tratamiento mental. Sin embargo, teniendo en cuenta que no tiene capacidad entactógena tan pronunciada como el MDMA y debido a los efectos gastrointestinales que provoca, se ha desestimado esta línea terapéutica.

Por otro lado, se piensa que puede actuar sobre la actividad sexual, por lo que se le considera un potencial afrodisíaco.

No obstante, para ambas indicaciones se requieren futuros trabajos y estudios que lo avalen e incluso que refieran otras posibilidades terapéuticas

PERFIL TOXICOLÓGICO

Los estudios de toxicidad también son muy escasos, pero en este apartado se utilizan trabajos retrospectivos del consumo por parte de sus usuarios.

Los signos de intoxicación más comúnmente referidos son confusión y alucinaciones, incontinencia urinaria, convulsiones y los pacientes no respondían a señales externas. Piel enrojecida, midriasis y rigidez postural y mandibular son síntomas también observados en intoxicaciones. En este caso, tampoco se conoce un antídoto específico por lo que se opta por el tratamiento sintomático en el que predomina el uso de benzodiazepinas para tratar la ansiedad, angustia e insomnio. (45)

Uno de los aspectos más relevantes de los casos consultados en la bibliografía es que la mayoría de las hospitalizaciones se producía alrededor de 2 días después de su consumo, con desarrollo de ansiedad y trastornos mentales. Si bien es cierto, que estos casos podrían no ser exclusivamente de 2C-B debido al policonsumo de los pacientes. (44)

EPIDEMIOLOGÍA

No hay muchos datos de prevalencia en población general. En un grupo de usuarios de drogas psicoactivas, se observó que el 12% lo había consumido alguna vez. Dato similar al del consumo de DMT (13%). (46) En otro estudio, esta vez encuestas a personas que acuden a clubes nocturnos regularmente, la serie 2C tenía una prevalencia del 18,40% y en concreto la mayoritaria 2C-B alcanza un 12,97%. (47)

6. DISCUSIÓN

La prevalencia de consumo de las drogas emergentes viene aumentando en los últimos años, si bien es necesario aclarar que, analizando estos datos y teniendo en cuenta los diferentes orígenes de estas sustancias, no podemos afirmar que sean nuevas drogas. La mayoría a las que hemos hecho referencia son provenientes de plantas, es decir, de origen natural, y con un gran recorrido histórico y tradicional. Sin embargo, es cierto que el uso de estos compuestos se ha extendido y ha traspasado las fronteras de los distintos lugares de uso cultural. Por ello, hablar de emergencia, una vez aclarado el concepto, parece pertinente pues por un lado son drogas que, por lo general, aparecen en la sociedad y aumenta su consumo de manera cíclica o recurrente, y por otro lado se trata de un tema de emergencia social, ya que el desconocimiento juega un papel fundamental desde el punto de vista del productor y del vendedor, que pueden

modificar y adulterar las sustancias para obtener más beneficio, y desde el punto de vista de la emergencia social sanitaria ante el descontrol, la ignorancia de tratamientos específicos y la inexperiencia en cuanto a los efectos sobre el consumidor a medio-largo plazo.

Este desconocimiento no supone problema alguno para el consumidor, quien relativamente se fía del producto comprado y, además, avalado por el uso tradicional, tiene una visión abierta en lo que se refiere a su seguridad y sus posibilidades psicoactivas, pero no por ello se trata de drogas seguras, a menos hasta que la evidencia científica nos permita negarlo; son sustancias cuyo abuso conlleva grandes problemas.

Por ello, la visión objetiva del consumo ha llevado a la mayoría de los países implicados en el uso de estas sustancias a prohibirlas y de esta manera controlar en cierto modo el abuso, pero desgraciadamente, la prohibición no es un elemento disuasorio especialmente eficaz, afirmación que comprobamos al revisar los datos de prevalencia por lo que los estados están obligados a garantizar la seguridad de la ciudadanía mediante otro tipo de medidas que ayuden a la población a tomar conciencia de la peligrosidad de estas sustancias.

Sin duda alguna, la información científica es la mejor de las medidas, pues desde el conocimiento, es la decisión personal reflexionada y relativamente madura la que lleva al ciudadano a consumir sustancias psicoactivas en condiciones controladas y no el impulso de la curiosidad o distintos motivos que llevan a prácticas del todo inseguras y peligrosas.

De esta manera, se puede plantear el debate de la legalización de algunas de estas drogas emergentes, no para autorizar o justificar el consumo, sino para facilitar la labor investigadora en términos de burocracia, acceso a la adquisición de las sustancias y aumento de la experiencia. De este modo se podrán obtener unos resultados concluyentes que permitan dilucidar sus efectos, riesgos y consecuencias, así como el tratamiento de intoxicaciones y dependencias. En ningún caso este trabajo pretende plantear la legalización, sino abrir el debate hacia la apertura de un marco de investigación que pueda resultar positivo de cara a la sociedad. Además, muy distinto es el caso de otras drogas de abuso, de las que sí se tiene evidencia científica y por tanto el debate de la legalización traspasa argumentos científicos para quedar en el debate filosófico-social.

Por otro lado, cabe resaltar que las drogas estudiadas en el presente trabajo han demostrado cierta capacidad antidepresiva y ansiolítica, por lo que estamos ante una proyección terapéutica muy compleja cuya investigación podría dar claves del funcionamiento cognitivo, posiblemente fundamentales en la pesquisa de principios activos que reviertan o ayuden en el tratamiento de trastornos anímicos.

Aludiendo a Paracelso, toda sustancia es segura si la dosis es la adecuada, con lo que entramos en la dualidad que posee toda sustancia química de poder ser clínicamente efectiva si se cumple la capacidad terapéutica y se conocen la dosis y las condiciones adecuadas. Actualmente, se ha comprobado que los efectos negativos de las drogas emergentes alucinógenas son notablemente más relevantes que los positivos, por lo que estamos ante un tema muy controvertido ya que están muy relacionadas con el desarrollo de trastornos psicológicos como esquizofrenia, psicosis, trastornos de personalidad y bipolaridad y alteración del reconocimiento de la realidad.

No obstante, resulta curioso que muchos usuarios lo son porque les ayuda en su ya existente trastorno para afrontar sus problemas de ansiedad y resolución de complejos personales. Este hecho puede ser muy interesante de cara a la proyección terapéutica, aunque no deja de ser tan controvertido como lo anterior, pues hay un matiz psicológico-social y no se sabe hasta qué

punto esta línea de tratamiento puede llevar a la banalización de los problemas reales y por tanto a la falta de interés, con cierto desapego por la realidad.

Por lo tanto, actualmente considero fundamental la iniciativa científica que resuelva el gran problema de las sustancias emergentes cuya solución entiendo que empieza por el acceso al conocimiento por parte del personal investigador, así como por parte del posible consumidor.

7. CONCLUSIONES

Las drogas emergentes no son nuevas, pero sí sufren un auge relativamente reciente.

Las drogas emergentes, en general, son sustancias con efectos y mecanismos de acción similares a los de drogas ya conocidas. Las alucinógenas, actúan sobre receptores 5-HT, glutamérgicos y dopaminérgicos. *Salvia Divinorum*, Kratom y Estramonio, tienen un mecanismo diferente al de las alucinógenas clásicas ya que activan receptores kappa, NDMA y anticolinérgico a nivel central, respectivamente.

Producen en el consumidor la estimulación del SNC con excitación, alteración de la percepción y de la noción de la realidad. También están implicadas en el desarrollo de trastornos mentales, luego debido al abuso son sustancias peligrosas.

Se han descrito ciertas propiedades antidepresivas y ansiolíticas por lo que la proyección terapéutica aún sigue abierta y la comunidad científica tiene la capacidad de llevar a cabo una investigación objetiva en la búsqueda de evidencia, que permita a los estados abordar los problemas que conllevan las drogas de abuso, así como otorgar el acceso a resultados e información de calidad que permitan, en futuras investigaciones, llegar a conclusiones sobre dicha posibilidad terapéutica.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fortea MS, Alonso JG, Martín EA, Vara CA, García JB, Beteta BB, et al. Plan Nacional sobre Drogas (PNSD), Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Drogas emergentes (2011) [Internet]. 2011. 197 p. Available from: <http://www.pnsd.mspsi.es>
2. Ferrero Álvarez T, Pérez L, Menéndez Sánchez B. Drogas emergentes: el papel de Internet. Rev Gall Psiquiatr y neurociencias [Internet]. 2013;(12):117–9. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5102099>
3. Schmidt MM, Sharma A, Schifano F, Feinmann C. “Legal highs” on the net-Evaluation of UK-based Websites, products and product information. Forensic Sci Int. 2011;206(1–3):92–7.
4. Estado JDEL, R JC. Boletín Oficial del Estado (BOE). 2008;20648–59.
5. EMCDDA. Understanding the Spice Phenomenon. Themat Pap [Internet]. 2009;25. Available from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/spice>
6. García-Repetto, Rosario; Soria Sánchez ML. Drogas emergentes una perspectiva medicolegal. Rev española Med Leg Órgano la Asoc Nac Médicos Forenses. 2011;37(2):76–82.

7. Levine DA. "Pharming": The abuse of prescription and over-the-counter drugs in teens. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19(3):270–4.
8. Burillo-Putze G, Climent B, Echarte JL, Munné P, Miró Ó, Puiguriguer J, et al. Drogas emergentes (I): Las «smart drugs». *An Sist Sanit Navar.* 2011;34(2):263–74.
9. Cami J, Farré M. *Farmacología de los alucinógenos.* 2014.
10. Farré M, Galindo L, Torrens M. Addiction to Hallucinogens, Disociatives, Designer Drugs and "Legal Highs." *Addict treatment Int Perspect* [Internet]. 2014;(Imim):567–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-5322-9>
11. López Sáez JA. ¿Qué sabemos de? Los Alucinógenos. 2017. 13–28 p.
12. Solé Puig J. LSD y alucinógenos. *Adicciones.* 2003;15(SUPPL. 2):179–98.
13. Albornoz P. de Ponce de León CS, Sacur GL, Argüello SL, Elías SR. PRODUCTOS NATURALES ALUCINÓGENOS. COSTUMBRES, USOS y EFECTOS. 2005;
14. De Gregorio D, Enns JP, Nuñez NA, Posa L, Gobbi G. D-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Prog Brain Res.* 2018;242:69–96.
15. Rocha JM, Osório FL, Crippa JAS, Bouso JC, Rossi GN, Hallak JEC, et al. Serotonergic hallucinogens and recognition of facial emotion expressions: a systematic review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2019;9:2045125319845777. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045125319845774>
16. Halberstadt AL, Geyer MA. Serotonergic hallucinogens as translational models relevant to schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;2165–80.
17. Xarau SN, Pinillos MA, Hoffman RS. Drogas Emergentes (III): Plantas Y Hongos Alucinógenos. 2013;(Iii):505–18.
18. Karam A, Said A, Assaad C, Hallit S, Haddad G, Hachem D, et al. Abuse and Effects of *Salvia divinorum* in a Sample of Patients Hospitalized for Substance Dependence. *Community Ment Health J* [Internet]. 2019;55(4):702–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10597-018-0347-4>
19. PRZEKOP P, LEE T. Persistent Psychosis Associated With *Salvia Divinorum* Use . *Am J Psychiatry.* 2009;166(7):832–832.
20. Coffeen U, Pellicer F. *Salvia divinorum*: from recreational hallucinogenic use to analgesic and anti-inflammatory action. *J Pain Res* [Internet]. 2019;Volume 12:1069–76. Available from: <https://www.dovepress.com/salvia-divinorum-from-recreational-hallucinogenic-use-to-analgesic-and-peer-reviewed-article-JPR>
21. Albertson DN, Grubbs LE. Subjective effects of *Salvia Divinorum*: LSD- or Marijuana-like? *J Psychoactive Drugs.* 2009;41(3):213–7.
22. Espert Tortajada R, Pérez San Miguel J, Gadea Doménech M, Oltra-Cucarella J, Aliño Costa M. Drogas legales emergentes: marihuana sintética, kratom, *salvia divinorum*, metoxetamina y los derivados de la piperazina. *Bloque de interés.* 2015;42(4):53–65.

23. Hassan Z, Muzaimi M, Navaratnam V, Yusoff NHM, Suhaimi FW, Vadivelu R, et al. From Kratom to mitragynine and its derivatives: Physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2013;37(2):138–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.012>
24. Meireles V, Rosado T, Barroso M, Soares S, Gonçalves J, Luís Â, et al. *Mitragyna speciosa*: Clinical, Toxicological Aspects and Analysis in Biological and Non-Biological Samples. *Medicines*. 2019;6(1):35.
25. Giner García R, López Briz E. Kratom (*Mitragyna speciosa*): ¿Droga emergente o bala mágica? *Rev esp Drog*. 2013;38(2):165–75.
26. Smid MC, Charles JE, Gordon AJ, Wright TE. Use of kratom, an opioid-like traditional herb, in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):926–8.
27. Caluby Labate B. *Peyote: History, Tradition, Politics, and Conservation*. 2016. XVII.
28. Cassels BK, Sáez-Briones P. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Mescaline. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2448–58.
29. Halberstadt AL, Chatha M, Chapman SJ, Brandt SD. Comparison of the behavioral effects of mescaline analogs using the head twitch response in mice. *J Psychopharmacol*. 2019;
30. Dyck E. Psychedelics and Dying Care: A Historical Look at the Relationship between Psychedelics and Palliative Care. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2019;0(0):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1581308>
31. Clavijo González N. *ETNOBOTÁNICA DE LOPHOPHORA WILLIAMSII*. 2018.
32. Nogué S, Simón J, Blanché C, Piqueras J. Intoxicaciones por plantas y setas. *Área científica MENARINI*. 2009;91.
33. Krebs TS, Johansen P-Ø. Over 30 million psychedelic users in the United States. *F1000Research*. 2013;2(185924):98.
34. Benítez G, March-Salas M, Villa-Kamel A, Chaves-Jiménez U, Hernández J, Montes-Osuna N, et al. The genus *Datura* L. (Solanaceae) in Mexico and Spain – Ethnobotanical perspective at the interface of medical and illicit uses. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2018;219(December2017):133–51.
35. López LC, Badás JPM, Armentia SLL De, Mora JG, García ML. *NOTAS CLÍNICAS: Intoxicación por *Datura stramonium**. 2015;53–5.
36. Al-Ashkar NM. *Estudio Etnobotánico de la Provincia de Mtruh (Egipto)*. 2013.
37. Trancă SD, Szabo R, Cociș M. Acute poisoning due to ingestion of *Datura stramonium* – a case report. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2017;24(1):65–8.
38. Soler Carracedo A, Rubio Armendáriz C, Hardisson de la Torre A, Gutiérrez Fernández Á. *Datura Stramonium: Toxicología de una droga emergente*. *Farm Comunitarios*. 2013;5(2):74–8.
39. Fernando Durán L, Mir V. Los muertos en la “rave” consumieron alcohol y estramonio.

- 2011;
40. Gutiérrez ASCRAHÁ. Revisión Datura Stramonium: Toxicología de una droga. *Farm Comunitarios*. 2013;5(2):74–8.
 41. Dos Santos RG, Hallak JEC. Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2019;(xxxx):2–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525505019302513>
 42. Estrella-Parra EA, Almanza-Pérez JC, Alarcón-Aguilar FJ. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. *Nat Products Bioprospect* [Internet]. 2019;(0123456789). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13659-019-0210-5>
 43. Avila Álvarez AA, Santamaría Jaramillo A, Olaya Acosta A. Intoxicación aguda por plantas y frutas. *Toxicol en urgencias Guía práctica*. 2015;(January):454–63.
 44. Muñoz-Caballero DG. Patrones de consumo de nuevas drogas de síntesis. *Farmacología de la 2C-B*. 2016.
 45. Walid O, Ali M, Shaban A, Álvarez E, Gómez-moreno DM, López R. *Psiquiatría Biológica* Trastorno perceptivo persistente por alucinógenos : a propósito de un caso Hallucinogen persisting perception disorder : A case report. 2016;22(2):56–8.
 46. Matthews A, Sutherland R, Peacock A, Van Buskirk J, Whittaker E, Burns L, et al. I like the old stuff better than the new stuff? Subjective experiences of new psychoactive substances. *Int J Drug Policy* [Internet]. 2017;40:44–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugpo.2016.11.004>
 47. Palamar JJ, Barratt MJ, Ferris JA, Winstock AR. Correlates of new psychoactive substance use among a self-selected sample of nightclub attendees in the United States. *Am J Addict*. 2016;25(5):400–7.