

IMPPLICACIONES METABÓLICAS Y CLÍNICAS DE ALGUNAS DROGAS DE DISEÑO

José Henry Osorio¹

RESUMEN

Antecedentes: Las drogas de diseño del tipo anfetamina, o de benzil y fenil piperazina, o del tipo pirrolidinfenona, producen sentimientos de euforia, energía y deseos de socializar, por eso son conocidas como *rave drugs* o drogas de club. A pesar de que los consumidores aducen que son drogas seguras, estudios experimentales en biomodelos y de tipo epidemiológico en humanos, indican riesgos potenciales para quien las usa. **Materiales y Métodos:** El presente artículo de revisión analiza, cualitativamente, la literatura científica disponible en las bases de datos Science Direct y PUBMED, relacionada con el metabolismo de estas drogas recreacionales y sus implicaciones en salud. **Resultados:** Se obtuvo información pertinente relacionada con los objetivos propuestos, por lo cual puede clasificarse en 2 secciones a saber: metabolismo de las drogas de diseño e implicaciones clínicas de su consumo. **Conclusión:** Las vías metabólicas que involucran isoenzimas P450 son responsables de la degradación hepática de las drogas de diseño. Existen riesgos potenciales para quien las consume, entre los que se encuentran el síndrome de serotonina, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y psicopatología.

Palabras clave: drogas de abuso, drogas de diseño, éxtasis, piperazina, pirrolidinfenona, metabolismo.

METABOLIC AND CLINICAL IMPLICATIONS OF SOME DESIGNED DRUGS

ABSTRACT

Background: Designer drugs of the amphetamine, benzyl, phenyl piperazine, or pyrrolidinophenone type produce feelings of euphoria and energy and a desire to socialize, reason why they are known as “*rave drugs*” or “*club drugs*”. Although consumers adduce that these are safe drugs, experimental studies using bio models and epidemiological studies in humans, indicate potential risks for users. **Materials and Methods:** The review article analyses quantitatively scientific literature from Science Direct and PUBMED data bases related to metabolism of these drugs and their implications in health. **Results:** Relevant information related to the objectives proposed in the present review was found and it can be classified in 2 sections as follows: metabolism of designer drugs and clinical implications of consumption of designer drugs. **Conclusion:** The metabolic pathways which involve P450 isoenzymes are responsible for hepatic degradation of designer drugs. There are potential risks for consumers such as serotonin syndrome, hepatotoxicity, neurotoxicity, and psychopathology.

Key words: abuse drugs, designer drugs, ecstasy, piperazine, pyrrolidinophenone, metabolism.

¹ Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad de Caldas. Correo electrónico: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

Abreviaturas

Derivados de la anfetamina: MDA: metilendioxianfetamina; MDMA: R,S metilendioximetanfetamina; MDE: R,S metilendioxietilanfetamina; BDB: R,S-benzodioxazolilbutanamina; MBDB: R,S-N-metil-benzodioxazolilbutanamina; **Derivados de la piperazina:** benzilpiperazinas (BZP: N-benzilpiperazina; MDBP: R,S-metilenedioxibenzilpiperazina); **fenilpiperazinas** (mCPP: 1-(3-clorofenil)piperazina; TFMPP: 1-(3 trifluorometilfenil)piperazina; MeOPP: 1-(4-metoxifenil)piperazina). **Derivados de la pirrolidinofenona:** PPP: R,S-pirrolidinopropiofenona; MOPPP: R,S-metoxi-pirrolidinopropiofenona; MDPPP: R,S metilenedioxi pirrolidinopropiofenona; MPPP: R,S- metil-pirrolidinopropiofenona MPHP: R,S-metil-pirrolidinohexanofenona.

INTRODUCCIÓN

El eslogan PLUR (*peace, love, unity and respect*) comprende los valores de la denominada “cultura rave”, una versión moderna del fenómeno *hippy* de los años sesenta, pero en la cual las fiestas clandestinas en las que participan personas plenamente integradas a la sociedad, incluyen música electrónica y el consumo simultáneo de múltiples sustancias químicas con ánimo recreativo (1-3). Últimamente se denomina a esta tendencia “cultura de club” o simplemente “fiesta”, por haber sido trasladada a los clubes del mundo (4); en ella predomina el consumo de 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA o “éxtasis”) y sus derivados, el gammahidroxibutirato (GHB, “éxtasis líquido”), la metanfetamina (*speed*), la ketamina, el flunitrazepam, el dextrometorfano, el óxido nitroso, la lisérgida (LSD) o los hongos tipo *Psilocibe*, durante sesiones maratónicas de baile al ritmo de la música electrónica, buscando con ello un estado trascendente de euforia, con amplificación de sensaciones de euforia o de alucinación (5). Por eso, es común el consumo asociado de varias drogas a la vez (6-8).

El grupo de sustancias de síntesis con efectos intermedios entre los alucinógenos y los estimulantes, se denomina “drogas de diseño” e incluye sustancias como los derivados anfetamínicos, los entactógenos y los alucinógenos, el cual debe diferenciarse de otro grupo de sustancias denominadas “drogas de síntesis”, que incluye varias sustancias de consumo ilícito y de naturaleza sintética, como el LSD, heroína, derivados triptamínicos, entre otras. La estructura original de la dextro-anfetamina se sintetizó en 1887, y en 1914 Merck patentó drogas como el MDMA, más conocida como éxtasis, el MDA (Adán) y el MDE (Eva), buscando fármacos anorexígenos, pero sus efectos psicoestimulantes solo se describieron hasta 1933 (9, 10). La toxicidad de las anfetaminas se potencia con el alcohol (11). La metanfetamina es el psicoestimulante usado más frecuentemente, puede ser inyectable, fumable o tomada oralmente. La anfetamina es mucho menos popular y los consumidores de otras drogas como la heroína, se inclinan más por el metilfenidato (Ritalina), *metcation* (*cat and goobs*) y metilendioximetanfetamina (MDMA) conocido como éxtasis (12). De manera general, dentro de las drogas de diseño” pueden identificarse dos grupos, a saber: anfetaminas entactógenas (capacidad de producir inusitada apertura emocional y empatía afectiva para con el entorno inmediato que rodea al adicto en el momento de padecimiento de los efectos típicos) o derivados metilendioxianfetaminas, como 3,4-metilendioxianfetamina, conocida como MDA o “píldora del amor”; 3,4-metilelenodioximetanfetamina (MDMA, “éxtasis”, “Adán”, XTC); 3,4-metilendioxietilanfetamina (MDEA o MDE, “Eva”); N-metil-1-(3,4-metilendioxifenil)-2 butanamina (MBDB) y anfetaminas alucinógenas (derivados metoxianfetaminas) como 4-bromo-2,5-dimetoxianfetamina (DOB); 4-metil-2,5-dimetoxianfetamina (DOM, *serenity-tranquility-peace* o STP); 2,4,5-trimetoxianfetamina (TMA-2); parametoxianfetamina (PMA) (13).

Existen otros dos grupos importantes de drogas de diseño: las derivadas de la piperazina

(benzilpiperazinas y fenilpiperazinas) y las derivadas de la pirrolidinofenona (14).

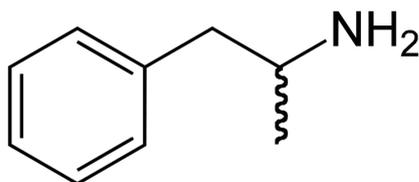


Figura 1. Estructura química de la anfetamina.

METABOLISMO DE LAS DROGAS DE DISEÑO

Metabolismo de las anfetaminas

Las anfetaminas pueden ingresar al organismo vía oral, por inhalación o por inyección intravenosa. Se absorben directamente de la mucosa nasal y gastrointestinal y penetran libremente la barrera hematoencefálica (15). Su metabolismo es muy variable y cerca del 30% del producto consumido puede ser eliminado sin cambios en la orina. La vida media en plasma varía entre 5 y 30 horas, dependiendo del flujo de orina y el pH, presentándose mayor eliminación en orinas ácidas (16). Las anfetaminas o sus metabolitos pueden ser detectadas en la orina por varios días después de la ingestión y su excreción es prolongada después de la administración de grandes dosis o en presencia de orina alcalina; por eso algunos consumidores toman deliberadamente bicarbonato al mismo tiempo, para retardar la excreción y mejorar el efecto de la droga (17). El éxtasis, derivado de la anfetamina, tiene efectos similares que comienzan aproximadamente 20 minutos después de la ingestión, con una duración que va entre las 5 y las 48 horas, siendo metabolizado por el hígado y eliminado vía renal (18, 19). Los metabolitos de las fases I y II de las drogas de diseño, han sido identificados en orina y microsomas hepáticos de humanos y ratas (20). Dos vías son postuladas, la primera incluye demetilación seguida por metilación y la segunda glucoronidación y/o sulfatación.

La demetilación es principalmente catalizada por CYP2D1:6 o CYP3A2:4, pero también por mecanismos CYP independientes. En humanos, MDMA y MBDB podrían además ser demetilados por CYP1A2. La *N*-demetilación es principalmente catalizada por CYP1A2, así como la *N*-deetilación por CYP3A2:4. (21).

Metabolismo de las piperazinas

Las benzilpiperazinas son metabolizadas por alteración de su grupo aromático, mediante hidroxilación o mediante demetilación. Luego de una *N*-dealquilación pasan a piperazina y degradación metabólica de la piperazina heterocíclica a su correspondiente etilenodimina o anilina y sus derivados (22). Las fenilpiperazinas son más extensamente metabolizadas que las benzilpiperazinas y excretadas casi exclusivamente como metabolitos. La mayor cantidad de reacciones metabólicas se dan por la alteración metabólica del grupo aromático por hidroxilación o mediante *O*-demetilación del metoxi. La correspondiente degradación de piperazina a su correspondiente etilendiamina o anilina también puede observarse. Una segunda fase de reacciones ha sido reportada, caracterizada por glucoronidación parcial o sulfatación de los metabolitos fenólicos, metilación de los *catecols* y acetilación parcial a anilina (23). Estudios de identificación de las isoenzimas CYP involucradas en la mayoría de etapas metabólicas muestran que la hidroxilación de mCPP así como de la demetilación de MeOPP son catalizadas exclusivamente por CYP2D6 (24). Se han identificado tres isoformas, CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4, capaces de catalizar la hidroxilación de TFMPP en la cual CYP2D6 es la enzima más importante, responsable de cerca del 80% de su metabolismo (25).

Metabolismo de los derivados de la pirrolidinofenona

La PPP se muestra metabólicamente alterada a nivel de su anillo pirrolidina el cual se oxida a su correspondiente lactámico o se degrada

metabólicamente mediante doble dealquilación a cationina, seguida de reducción de su grupo ceto. En contraste a sus derivados, no se observa desaminación oxidativa de sus correspondientes metabolitos 2-oxo (26). Todas las otras drogas son metabolizadas principalmente a sus sustituyentes aromáticos, mediante oxidación de sus grupos metilo a su correspondiente ácido carboxílico (MPPP, MHPH), por *O*-demetilación a metoxi (MOPPP) o por demetilenación de su grupo metilendioxo (MDPPP). La hidroxilación de la cadena lateral solo se observa en el derivado con cadena lateral elongada MPHP. Una segunda fase de reacciones ha sido reportada, caracterizada por metilación de los *catecols.*, glucoronidación parcial o sulfatación de los metabolitos hidroxilo, y glucoronidación parcial de los metabolitos carboxilo (27, 28). Las enzimas CYP involucradas principalmente son CYP2D6 y CYP2C19, siendo CYP2D6 la mayor enzima. Estas son las encargadas de las reacciones de hidroxilación, *O*-demetilación y demetilenación fundamentalmente. CYP1A2, CYP2B6, y CYP2C9 se encuentran adicionalmente involucradas en la hidroxilación de MPPP y MHPH en menor grado (29).

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL CONSUMO DE DROGAS DE DISEÑO

El mecanismo de acción de las drogas de diseño involucra a varios neurotransmisores como dopamina, serotonina, adrenalina y noradrenalina. Las propiedades entactógenas (capacidad de producir inusitada apertura emocional y empatía afectiva para con el entorno inmediato que rodea al adicto en el momento de padecimiento de los efectos típicos), de algunas de ellas obedecen a un mecanismo mixto, similar al que se propone para las anorexígenas, en el que intervendría una liberación de dopamina en numerosas áreas cerebrales, como la corteza motora, el hipotálamo y el sistema límbico, así como una inhibición de la recaptación de serotonina

(30). Otras drogas, como el caso de algunas alucinógenas, presentan afinidad relativamente elevada por los receptores 5-HT_{2A} (31), coincidiendo con el mecanismo propuesto para alucinógenos clásicos como el LSD (32). Por otro lado está el mecanismo de aminas simpaticomiméticas desarrollado por todos los derivados de estructura fenilisopropilamina, y que se caracteriza por una estimulación tanto directa (estimulación de receptores adrenérgicos) como indirecta (incremento de la liberación) del sistema nervioso vegetativo simpático (33).

De acuerdo con lo anterior varios sistemas están implicados en los efectos del consumo de drogas de diseño, sin embargo los dos sistemas más implicados son el sistema nervioso central y el cardiovascular. Sobre el sistema nervioso central, a bajas dosis (10 mg vía oral) producen estimulación y conducen a estado de alerta, euforia, incremento en la autoestima y activación conductual (34); cuando se incrementa la dosis entre 50 y 100 mg por vía oral, los sujetos normales desarrollan una euforia exagerada, estado disfórico caracterizado por recelo, deterioro cognitivo, sensación de grandeza, embotamiento, ilusiones, conductas compulsivas y activación o retardo de la psicomotricidad. Cuando se administran 100 mg vía oral diariamente durante 3 ó 4 días, se induce una psicosis florida por anfetaminas (35). Algunos estudios reportan que los disturbios psiquiátricos más comunes entre las personas que usan anfetaminas por primera vez son la ansiedad, la manía y el pánico (36). Con relación al sistema cardiovascular, por estimulación del sistema simpático se generan grados variables de taquicardia, vasoconstricción, efectos impredecibles sobre la presión sanguínea y arritmias, dependiendo de la dosis dada y la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular coexistente. La hipertensión es común, pero puede presentarse hipotensión severa, debido a supresión paradójica central del simpático, un estado posterior a la depleción de catecolaminas (37,

38) Los cambios hemodinámicos asociados a estimulación simpática incrementan la demanda de oxígeno por el miocardio. El uso crónico de anfetaminas o sus derivados puede causar episodios a repetición de espasmo coronario y paroxismos de hipertensión, lo que puede desencadenar daño endotelial, disección de arteria coronaria y aceleración del proceso aterosclerótico (39-42), una vasculitis necrotizante que puede involucrar arterias de mediano y pequeño calibre en la mayoría de los órganos y puede llevar a una isquemia generalizada en algunos consumidores (43); además, la administración prolongada de agentes simpaticomiméticos, puede estar asociada a cardiomiopatía dilatada irreversible (44) y sus efectos tóxicos pueden ser nocivos para vasos pulmonares (45). Los cambios cardiovasculares adversos y la estimulación simpática asociada a la administración de estos compuestos puede precipitar una amplia e impredecible rango de taquiarritmias ventriculares y supraventriculares potencialmente letales (46).

Algunos autores (47) clasifican los efectos de las drogas de diseño como **objetivos:** alteraciones hormonales, estreñimiento o diarrea, cefaleas, incoordinación motora, dificultad en la eyaculación, retención urinaria, cansancio, anorexia, insomnio, locuacidad, euforia, bruxismo, temblores, trismo, hipertermia, piloerección, midriasis, hipertensión, arritmias, taquicardia. **subjetivos:** empatía, sensualidad, alteraciones sensoriales, disminución del miedo, felicidad, autoestima, espiritualidad, agobio, pensamientos extraños, ansiedad, desorientación, confusión, irritabilidad, obsesión, pánico, angustia, inquietud, percepción del tiempo alterada. **Residuales:** fatiga, dificultad para concentrarse, anorexia, apatía, insomnio, irritabilidad, depresión, falta de deseo sexual, dolores musculares. **Tóxicos:** hipertermia, rabiomilolisis, hepatotoxicidad, arritmias cardíacas, hipertensión arterial, pérdida de memoria, asistolias, colapso cardiovascular, coagulación intravascular diseminada,

insuficiencia renal aguda, hiponatremia, psicosis anfetamínica.

Por otro lado se relaciona constantemente al síndrome de serotonina con el consumo de drogas de diseño; dicho síndrome, también denominado serotoninérgico, es una condición clínica asociada al uso de medicamentos agonistas de la serotonina, que se presenta por una excesiva estimulación de los receptores centrales y periféricos de serotonina y produce cambios mentales, autonómicos y neuromusculares. Los síntomas ocurren en cuestión de minutos a horas y pueden ser: agitación o inquietud, diarrea, latidos cardíacos rápidos, alucinaciones, incremento de la temperatura corporal, náuseas, reflejos hiperactivos, pérdida de la coordinación, cambios rápidos en la presión arterial y vómitos. Usualmente se resuelve en las primeras 24 horas de iniciados los síntomas con tan solo la suspensión del agente causal y medidas de soporte, sin embargo puede progresar a falla multisistémica y a la muerte (48). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que entre el 5 y el 9% de los hombres y mujeres de raza caucásica carecen de una enzima perteneciente al grupo CYP-450, responsable de la N-desmetilación del MDMA (CYP2D6) (49, 50). Estos individuos serán menos sensibles a los efectos excitatorios, pero más proclives a sufrir una intoxicación por sobredosis.

CONCLUSIÓN

Las vías metabólicas que involucran isoenzimas P450 son responsables de la degradación hepática de las drogas de diseño. Existen riesgos potenciales para quien las consume, entre ellos se encuentran el síndrome de serotonina, hepatotoxicidad, neurotoxicidad y psicopatología. Los sistemas orgánicos más seriamente afectados son el nervioso y el cardiovascular. Existen personas con deficiencias hereditarias de CYPD6, que sin saberlo, están más expuestos a la intoxicación por drogas de diseño.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drug Enforcement Administration. An overview of club drugs. Drug Intelligence Brief. 2000. Disponible en: <http://www.usdoj.gov/dea/pubs/intel/>
2. Lenton S, Boys A, Norcross K. Raves, drugs and experience: drug use by a sample of people who attend raves in Western Australia. *Addiction* 1997; 92:1327-37.
3. Jansen KL. A review of the nonmedical use of ketamine: use, users and consequences. *J Psychoactive Drugs* 2000; 32:419-33.
4. Weir E. Raves: A review of the culture, the drugs and the prevention of harm. *CMAJ* 2000; 162:1843-8.
5. Abanades S, Farre M. Drogas de diseño. *Med Clin (Barc)* 2003; 121:38.
6. Riley SC, James C, Gregory D, Dingle H, Cadger M. Patterns of recreational drug use at dance events in Edinburgh, Scotland. *Addiction* 2001; 96:1035-47.
7. Winstock AR, Griffiths P, Stewart D. Drugs and the dance music scene: a survey of current drug use patterns among a sample of dance music enthusiasts in the UK. *Drug Alcohol Depend* 2001; 64:9-17.
8. Tossman P, Boldt S, Tensil MD. The use of drugs within the techno party scene in European metropolitan cities. *Eur Addict Res* 2001; 7:2-23.
9. Vivas NM, Màrmol F, Sallés J, Badia A, Dierssen M. Action on noradrenergic transmission of an anticholinesterase: 9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridine. *Neuropharmacology* 1995; 34(4):367-75.
10. Benedict RG, Tyler VE. Blueing in *Conocybe*, *Psilocybe*, and a *Stropharia* species and the detection of psilocybin. *Lloydia* 1967; 30:149-157.
11. Bogusz MJ, Maier RD, Schafer AT, Erkens M. Honey with *Psilocybe* mushrooms: a revival of a very old preparation on the drug market? *Int. J. Legal Med* 1998; 111:147-150.
12. Kulkarni SV, Mughani YA, Onbol EH, Kempegowda P. Khat and stroke. *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15(2):139-40.
13. Lurie Y, Gopher A, Lavon O, Almog S, Sulimani L, Bentur Y. Severe paramethoxymethamphetamine (PMMA) and paramethoxyamphetamine (PMA) outbreak in Israel. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50(1):39-43.
14. Loor R, Lingenfelter C, Wason PP, Tang K, Davoudzadeh D. Multiplex assay of amphetamine, methamphetamine, and ecstasy drug using CEDIA technology. *J Anal Toxicol* 2002; 26(5):267-73.
15. Staack RF, Maurer HH. Metabolism of designer drugs of abuse. *Curr Drug Metab* 2005; 6(3):259-74.
16. Beck O, Villén T. Drugs of abuse testing safer and safer and more complete. *Lakartidningen* 2011; 108(45):2300-3.
17. Huerta-Fontela M, Pineda O, Ventura F, Galceran MT. New chlorinated amphetamine-type-stimulants disinfection-by-products formed during drinking water treatment. *Water Res* 2012; 46(10):3304-14.
18. Albertson T, Walby W, Derlet R. Stimulant-induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995; 108:1140-9.
19. Mendelson J, Jones RT, Upton R, et al. Methamphetamine and ethanol interaction in man. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:559-68.
20. Kalant H. The pharmacology and toxicology of "ecstasy" (MDMA) and related drugs. *Can Med Assoc J* 2001; 165:917-928.
21. De Boer D, Bosman IJ, Hidvegi E, et al. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic Sci Int* 2001; 121:47-56.
22. Staack RF, Fritschi G, Maurer HH. Studies on the metabolism and the toxicological analysis of the new piperazine-like designer drug Nbenzylpiperazine in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2002; 773:35-46.

23. Staack RF, Fritschi G, Maurer HH. New designer drug 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP): gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry studies on its phase I and II metabolism and on its toxicological detection in rat urine. *J Mass Spectrom* 2003; 38:971-981.
24. Rotzinger S, Fang J, Coutts RT, et al. Human CYP2D6 and metabolism of *m* chlorophenylpiperazine. *Biol Psychiatry* 1998; 44:1185-1191.
25. Staack RF, Paul LD, Springer D, et al. Cytochrome P450 dependent metabolism of the new designer drug 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine (TFMPP). *In vivo* studies in Wistar and Dark Agouti rats as well as *in vitro* studies in human liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 2004; 67:235-244.
26. Maurer HH, Kraemer T, Springer D, Staack RF. Chemistry, pharmacology, toxicology and hepatic metabolism of designer drugs of the amphetamine (ecstasy), piperazine and pyrrolidinophenone types: a synopsis. *Ther Drug Monit* 2004; 26(2):127-31.
27. Springer D, Peters FT, Fritschi G, et al. Studies on the metabolism and toxicological detection of the new designer drug 4_-methyl alphapyrrolidinopropiophenone in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2002; 773:25-33.
28. Springer D, Fritschi G, Maurer HH. Metabolism and toxicological detection of the new designer drug 3_,4_-methylenedioxy-alpha-pyrrolidinopropiophenone studied in urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2003; 793:377-388.
29. Springer D, Fritschi G, Maurer HH. Metabolism and toxicological detection of the new designer drug 4-methoxy-pyrrolidinopropiophenone studied in rat urine using gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2003; 793:331-342.
30. Ricca V, Castellini G, Mannucci E, et al. Amphetamine derivatives and obesity. *Appetite* 2009; 52(2):405-9.
31. Freo U. Cerebral metabolic effects of serotonin drugs and neurotoxins. *Life Sci* 1996; 59:877-891.
32. Marek GJ, Aghajanian GK. LSD and the phenethylamine hallucinogen DOI are potent partial agonists at 5-HT_{2A} receptors on interneurons in rat piriform cortex. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278(3):1373-82.
33. Franz X, Vollenweidera U, Ralph P, et al. Effects of high amphetamine dose on mood and cerebral glucose metabolism in normal volunteers using positron emission tomography. *Psychiatry Res Neuroimag* 1998; 83(3):149-162.
34. Griffith JD, Cavanaugh J, Held J, Oates JA. Dextroamphetamine. Evaluation of psychomimetic properties in man. *Archives of General Psychiatry* 1972; 26:97-100.
35. Silverstone T, Wells B, Trenchart E. Differential dose-response effects of dexamphetamine sulphate on hunger and mood in human volunteers. *Psychopharmacology* 1983; 79:242-45.
36. Hall W, Hando J, Darke S, Ross J. Psychological morbidity and route of administration among amphetamine users in Australia. *Addiction* 1996; 91:81-7.
37. Mouhaffet A, Madu E, Satmary W, et al. Cardiovascular complications of cocaine. *Chest* 1995; 107:1426-34.
38. Henry JA, Jeffreys KJ, Dawling S. Toxicity and death from 3,4 methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy"). *Lancet* 1992; 340:384-7.
39. Smit A, Wieling W, Voogel A, et al. Orthostatic hypotension due to suppression of vasomotor flow after amphetamine intoxication. *Mayo Clin Proc* 1996; 71:1067-70.
40. Mittleman MA, Mintzer D, Maclure M. Triggering of myocardial infarction by cocaine. *Circulation* 1999; 99:2737-41.
41. Bashour T. Acute myocardial infarction resulting from amphetamine abuse: spasm thrombus interplay? *Am Heart J* 1994; 128:1237-8.
42. Joffe BD, Broderick TM, Leier CV. Cocaine induced coronary artery dissection. *N Engl J Med* 1994; 330:510-11.

43. Choi YS, Pearl WR. Cardiovascular effects of adolescent drug abuse. *J Adolesc Drug Abuse* 1989; 10:332-7.
44. Milroy CM, Clark JC, Forrest ARW. Pathology of deaths associated with "ecstasy" and "eve" misuse. *J Clin Pathol* 1996; 49:149-53.
45. Albertson T, Walby W, Derlet R. Stimulant induced pulmonary toxicity. *Chest* 1995; 108:1140-9.
46. Weiner R, Lockhart JT, Schwartz RG. Dilated cardiomyopathy and cocaine abuse: report of two cases. *Am J Med* 1986; 81:699-701.
47. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin Toxicol (Phila)* 2011; 49(8):705-19.
48. Muñoz H, Vargas A. Síndrome serotoninérgico. *MedUNAB* 2004; 7(20):144-150.
49. González FJ, Meyer UA. Molecular genetics of the debrisoquin-sparteine polymorphism. *Clin. Pharmacol. Ther* 1991; 50(3):233-238.
50. Pardo-Lozano R, Farré M, Yubero-Lahoz S, O'Mathúna B, Torrens M, Mustata C, et al. Clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy"): the influence of gender and genetics (CYP2D6, COMT, 5-HTT). *PLoS One* 2012; 7(10):e47599.