



PERSPECTIVAS SOBRE LAS DROGAS

Cannabinoides sintéticos en Europa

Los cannabinoides sintéticos representan el mayor grupo de sustancias actualmente objeto de seguimiento en Europa por el EMCDDA a través del Sistema de Alerta Temprana de la UE. El presente análisis refleja el conocimiento actual sobre estas sustancias y las tendencias en materia de producción, disponibilidad, consumo y efectos perjudiciales.

Los cannabinoides sintéticos son un grupo de sustancias que simulan los efectos del (-)-*trans*- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), que es la principal sustancia responsable de los efectos psicoactivos del cannabis más importantes. Al igual que el THC, los cannabinoides sintéticos se unen a los receptores de cannabinoides del organismo. Por este motivo, estas sustancias se han utilizado para crear una gran variedad de productos «euforizantes legales» que se venden como sustitutos legales del cannabis. Constituyen el mayor grupo de nuevas sustancias psicoactivas que son objeto de vigilancia por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA).

Desde mediados de la década de 2000 se están vendiendo productos «euforizantes legales» que contienen cannabinoides sintéticos en forma de «hierba para fumar». Estos productos no contienen cannabis pero, cuando se fuman, provocan efectos similares. Han sido objeto de innovadoras técnicas de marketing y es fácil obtenerlos abiertamente a través de Internet y, en determinados países, en tiendas físicas («head shops» y «smart shops»).

El número de cannabinoides sintéticos, su diversidad química y su velocidad de aparición hacen que la detección, el control y la respuesta a este grupo de compuestos sean retos particularmente difíciles. Los distribuidores pretenden sencillamente simular los efectos del THC, lo que hace que, en esencia, cada cannabinoide sintético sea prescindible. Cuando un cannabinoide sintético es, o está a punto de ser, controlado legalmente, los fabricantes tienen una o varias sustancias de sustitución preparadas para la venta.

Se sabe muy poco acerca del funcionamiento de estas sustancias y de sus efectos tóxicos en el ser humano. No obstante, su consumo ha provocado numerosas



intoxicaciones graves e incluso la muerte; a veces estos casos se han manifestado como brotes de intoxicaciones masivas. Es posible que, además de ser sumamente potentes, algunas de estas sustancias también posean una vida media larga, lo que llevaría aparejado un efecto psicoactivo prolongado. Asimismo, parece que al menos algunas de estas sustancias tienen efecto en otras funciones fisiológicas del organismo, aparte de sus efectos sobre los receptores de cannabinoides.

El presente análisis tiene por objeto actualizar los conocimientos disponibles sobre estas sustancias y sus efectos, así como las tendencias en materia de producción, disponibilidad y consumo.

La aparición de los cannabinoides sintéticos

A pesar de los rumores que empezaron a circular en internet a mediados de la década de 2000 acerca de «mezclas de hierbas para fumar» vendidas como «euforizantes legales» que podían inducir «fuertes» efectos como los del cannabis, no fue sino hasta 2008 cuando investigadores forenses de Alemania y Austria detectaron por primera vez la sustancia JWH-018, un cannabinoide sintético, en un producto que se vendía bajo la marca «Spice». Posteriormente se detectaron diversos cannabinoides en mezclas para fumar o en los denominados inciensos/odorizadores ambientales. Como ejemplos típicos cabe citar las marcas Spice Gold, Spice Silver y Yucatan Fire, pero posteriormente aparecieron muchos otros productos. Muchos de los cannabinoides que se han detectado en estos productos fueron desarrollados inicialmente por los científicos que investigaban el efecto de los cannabinoides en el organismo y si podían actuar como medicamentos para tratar diferentes enfermedades y sus síntomas, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, drogodependencias, trastornos dolorosos y cáncer. Hasta ahora, sin embargo, ha resultado difícil separar las propiedades medicinales deseadas de los efectos psicoactivos indeseados.

Los cannabinoides sintéticos representan el mayor grupo de sustancias actualmente objeto de seguimiento por el Sistema de Alerta Temprana de la UE. Se declaró uno en 2008, 9 en 2009, 11 en 2010, 23 en 2011, 30 en 2012, 29 en 2013, 30 en 2014, 25 en 2015 y 11 en 2016; en total, en diciembre de 2016 se habían notificado 169 cannabinoides sintéticos al EMCDDA ⁽¹⁾.

⁽¹⁾ A efectos de supervisión dentro del marco del Sistema de Alerta Temprana de la UE, en este documento el término «cannabinoides sintéticos» hace referencia a lo siguiente: el elevado número de agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos (como JWH-018, que es un agonista de los receptores CB1 y CB2) que se han detectado en el mercado europeo de las drogas; un número mucho menor de moduladores alostéricos (como Org 27569) que modifican la estructura de los receptores de cannabinoides, alterando así la actividad cuando un ligando se une a los receptores; y sustancias que actúan como inhibidores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), que es la enzima responsable de la degradación del endocannabinoide anandamida (como URB597). Este «Perspective on Drugs» aborda únicamente los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos.



Los cannabinoides juegan un papel importante en el mercado de los «euforizantes legales», que se encuentra en rápida evolución. El término «euforizantes legales» es un término genérico que denota las sustancias psicoactivas (nuevas) pendientes de regulación y que, por lo general, tienen por objeto mimetizar los efectos de las drogas sometidas a fiscalización que se venden libremente en el mercado. Es un ámbito caracterizado por la escasez de los datos disponibles sobre consumo, por lo mucho que desconocemos sobre sus riesgos y efectos perjudiciales, y en el que las drogas muy potentes generan inquietud. En el caso de las mezclas para fumar que contienen cannabinoides sintéticos, por ejemplo, puede existir una variabilidad considerable dentro de un mismo lote y entre los lotes diferentes de un producto, tanto en lo relativo a las sustancias que lo componen como a su cantidad.

Fabricación de los productos cannabinoides sintéticos

La mayoría de los cannabinoides sintéticos que se utilizan en los productos «euforizantes legales» son fabricados por empresas químicas con sede en China. Se expiden a Europa en polvo a granel por correo urgente y a través de empresas de mensajería; las cantidades más grandes pueden expedirse por transporte aéreo o marítimo. Las autoridades europeas interceptan con frecuencia remesas de varios kilogramos. Aunque rara vez se determina la pureza de este polvo a granel, un estudio de Corea del Sur notificó purezas comprendidas entre el 75 % y el 90 % en muestras de polvo a granel. En 2015, más de 24 000 incautaciones de cannabinoides sintéticos (24 210) en Europa con un peso superior a 2,3 toneladas (2 334 kg), de las cuales más de 400 kg (444,245 kg) se compusieron de polvo a granel. Esto representa un aumento de casi 7 000 incautaciones y más de 1,6 toneladas (constituidas principalmente por material vegetal) con respecto a 2014.

Una vez en Europa, se combinan los productos de venta al por menor. Las hierbas damiana (*Turnera diffusa*) y lamiácea de los géneros *Melissa*, *Mentha* y *Thymus* se

Datos y cifras

El EMCDDA controla actualmente, a través del Sistema de Alerta Temprana de la UE, más de **620** nuevas sustancias psicoactivas, **169** de las cuales son agonistas de los receptores cannabinoides sintéticos.

14 familias químicas de cannabinoides sintéticos han sido identificadas.

2008 — se detecta por primera vez un cannabinoide sintético, JWH-018, en un producto «euforizante legal»

utilizan comúnmente como base vegetal de las mezclas para fumar. Los cannabinoides sintéticos se mezclan o pulverizan sobre el material vegetal, por lo general a escala industrial y empleando disolventes líquidos como la acetona o el metanol para disolver los polvos; se utiliza maquinaria de tipo hormigoneras para mezclar los ingredientes. La mezcla resultante se seca y se envasa. Después se vende en internet a través de proveedores de «euforizantes legales» y en tiendas físicas.

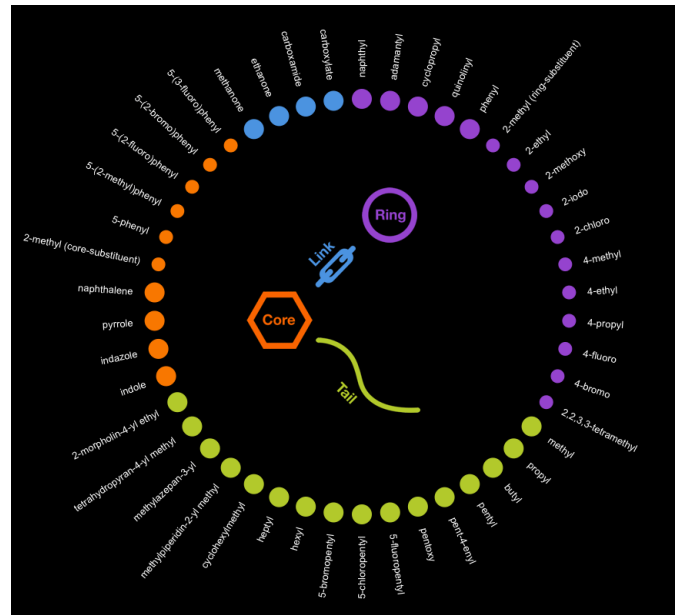
Dada la elevada potencia de determinados cannabinoides sintéticos, la cantidad de polvo necesaria por cada paquete es del orden de unas pocas decenas de miligramos. Esto significa que cada kilogramo de polvo a granel puede producir miles de paquetes de «euforizantes legales». El descubrimiento de instalaciones para el procesamiento y envasado y de grandes cantidades de cannabinoides sintéticos en los Países Bajos y Bélgica es un probable indicio de la intervención de la delincuencia organizada en el proceso de distribución. Constan también pruebas de un importante comercio minorista en internet dentro de Europa, donde aduanas y fuerzas policiales se incautan regularmente de estos productos en pequeñas cantidades.

La vigilancia sistemática de las tiendas que venden por internet productos «euforizantes legales» arroja cierta luz sobre la variedad de mezclas fumables que se ofrecen a la venta, muchas de las cuales es probable que contengan cannabinoides sintéticos. Esta vigilancia, combinada con la compra a prueba de los productos que se ofrecen a la venta, también permite el seguimiento de cómo las sustancias que contienen un producto varían con el tiempo, a la vez que facilita la detección temprana de los nuevos cannabinoides que aparecen en el mercado.

Prevalencia

La información sobre el nivel de consumo de productos con cannabinoides sintéticos es limitada; no obstante, el conocimiento de la situación está mejorando a medida que

Interactivo



Interactivo: Desmitificación de la química: emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids

un mayor número de países incluye preguntas sobre su consumo en encuestas generales de población. A partir de la información disponible parece deducirse que la prevalencia del consumo en la población general es escasa en Europa. Se han impulsado diversas encuestas orientadas a examinar la prevalencia del consumo de productos de tipo «Spice», pero su cobertura y representatividad siguen siendo limitadas.

Existen diferencias notables en la prevalencia del consumo de productos cannabinoides sintéticos entre los mercados de drogas europeo y estadounidense. Los datos más recientes de prevalencia en EE. UU. proceden de la encuesta «Monitoring the Future» de 2014, dirigida a los estudiantes estadounidenses, e indican un declive: la prevalencia durante el último año entre los jóvenes de 17 y 18 años fue del 5,8 % en 2014, cuando había sido del 7,9 % en 2013 y del 11,3 % en 2012. En 2011, según la misma encuesta, la «marihuana sintética» fue la segunda más consumida después del cannabis, con una prevalencia durante el último año del 11,4 %.

Varias encuestas realizadas en países de europeos informan también sobre el consumo de cannabinoides sintéticos, aunque no son comparables debido a que utilizan diferentes métodos, marcos de muestreo y terminología. En general, estos estudios indican niveles de prevalencia muy bajos. En el Reino Unido (Inglaterra y Gales) se estudió el consumo de «Spice» en dos encuestas nacionales consecutivas y se notificaron niveles de prevalencia a lo largo de la vida de los adultos (de 16 a 64 años) del 0,2 % en 2010/2011 y del 0,1 % en 2011/2012. Según la última Encuesta británica sobre la delincuencia para Inglaterra y Gales, que recogía datos de

2014/2015, el 0,9 % de los adultos (de 16 a 59 años) habían consumido nuevas sustancias psicoactivas en el año anterior, de los cuales el 61 % había usado una mezcla de hierbas para fumar. La pregunta no se repitió en años posteriores debido a la baja tasa de prevalencia.

En España, una encuesta nacional de 2014 sobre el consumo de drogas dirigida a estudiantes de 14 a 18 años y basada en una muestra de 37 486 encuestados identificó bajos niveles de consumo de productos de «Spice», con unos porcentajes de prevalencia del consumo una vez en la vida cifrados en el 0,8 % en 2014, desde el 1,4 % de 2012 y el 1,1 % de 2010. En una encuesta poblacional general realizada en 2013 también en España, el 0,5 % de los 23 136 encuestados (de edades comprendidas entre los 15 y los 64 años) declaró haber consumido «Spice» al menos una vez en la vida.

En una encuesta dirigida a adultos (de 18 a 64 años) y realizada en Francia en 2014, un 1,7 % de los encuestados declaró haber consumido «cannabinoides sintéticos» al menos una vez en la vida. Los que habían consumido por primera vez estos nuevos productos sintéticos eran en su mayoría varones (2,3 % frente al 1,2 % de mujeres) y se encuadraban en la generación más joven (menores de 35 años): el 4,0 % del grupo de 18 a 34 años había probado un cannabinoide sintético frente al 0,6 % del grupo de 35 a 64 años. Otra encuesta realizada en Francia entre jóvenes de 17 años, notificó que el 1,7 % había consumido anteriormente un cannabinoide sintético.

La encuesta de 2015 de la Federación Central de Información sobre Alcohol y otras Drogas de Suecia (CAN) preguntó a los alumnos sobre su consumo de sustancias psicoactivas nuevas. Se observó una disminución con respecto a años anteriores del consumo en algún momento de la vida declarado por alumnos de los cursos 9º y 11º, que se cifró en un 1,6 % y un 3,2 % respectivamente. Los cannabinoides sintéticos fueron la sustancia psicoactiva nueva más consumida por los alumnos de 9º curso y del segundo año de enseñanza secundaria superior.

La ciudad alemana de Fráncfort ha investigado el consumo de mezclas fumables y «Spice» entre los estudiantes de 15 a 18 años. Se declararon prevalencias de consumo una vez en la vida del 7 % en 2009, del 9 % en 2010, del 7 % en 2011 y en 2012. En 2013, el consumo una vez en la vida de mezclas fumables descendió al 5 %, aunque volvió a aumentar al 6 % en 2014 y se mantuvo en el 6 % en 2015; tales valores, sin embargo siguen estando por debajo de los correspondientes a 2009-2012. Los estudiantes que declararon consumir «Spice» eran, en su mayoría, consumidores experimentados de cannabis.

Finalmente, varios estudios realizados sobre grupos determinados (clientes de locales nocturnos, internautas,

etc.) con muestreos no probabilísticos han detectado, en general, niveles de consumo de cannabinoides sintéticos más elevados que entre la población en general. Así, la Encuesta global sobre el consumo de drogas (Global Drug Survey) de 2012, registró tasas de prevalencia en el último año del 3,3 % entre todos los encuestados del Reino Unido (no representativos de la población general) y del 5,0 % entre los usuarios habituales de locales nocturnos del mismo país.

En el Reino Unido, el consumo de cannabinoides sintéticos en la población reclusa es especialmente preocupante. Una encuesta realizada en 2016 en centros penitenciarios del Reino Unido reveló que el 33 % de los 625 reclusos encuestados había consumido «Spice» a lo largo del mes anterior (frente al 14 % de consumo de cannabis durante el mismo periodo). La variación de los niveles de prevalencia del consumo de «Spice» a lo largo del mes anterior de un centro penitenciario a otro se situó entre el 15 % y el 71 %. Se preguntó a las personas que habían consumido «Spice» a lo largo del mes anterior acerca de la frecuencia semanal de consumo; los resultados indicaron que el 31 % había consumido «Spice» una o dos veces a la semana, el 8 % una vez a la semana, el 15 % 2-3 veces a la semana y el 46 % casi a diario. En un estudio anterior realizado en 2015 por la Inspección de Prisiones del Reino Unido, se entrevistó a 1 376 reclusos de ocho centros penitenciarios y un 10 % de ellos declaró estar consumiendo «Spice» en su centro.

■ Efectos perjudiciales de los cannabinoides sintéticos

Los efectos secundarios sobre la salud de los cannabinoides sintéticos están asociados tanto a las propiedades intrínsecas de las sustancias, o los efectos del organismo sobre las sustancias, como al modo de producción. Se ha producido un gran número de intoxicaciones no mortales, y un número menor de muertes asociadas a su consumo. Dado que algunos de estos compuestos son muy potentes, su potencial de inducir efectos tóxicos parece elevado. Estos riesgos pueden ser aún mayores debido al proceso de fabricación, que puede acarrear una distribución desigual de las sustancias dentro de la mezcla de hierbas. Como consecuencia, algunos productos pueden tener partes en las que el cannabinoide está muy concentrado, de modo que las dosis son mayores de lo previsto y existe un mayor riesgo de efectos secundarios graves. También es posible que algunos de los efectos secundarios se produzcan por mecanismos distintos de la interacción con los receptores de cannabinoides, por ejemplo, por la interferencia con otras funciones fisiológicas del organismo.

Una revisión sistemática reciente de los efectos secundarios relacionados con los productos cannabinoides sintéticos reveló que la agitación, las náuseas y una frecuencia cardiaca anormalmente rápida eran síntomas de intoxicación

notificados con frecuencia; en cambio, los efectos secundarios graves —como ictus, convulsiones, infarto, destrucción del tejido muscular, lesión renal, psicosis y vómitos intensos o prolongados— y la muerte eran menos habituales. Se han notificado asimismo síntomas indicativos de dependencia y abstinencia. En general, es complicado calcular la frecuencia de estos efectos secundarios debido, entre otros motivos, a que se desconoce el número total de personas expuestas a las drogas.

Una de las características más llamativas de los productos cannabinoides sintéticos es su capacidad de causar brotes de intoxicaciones masivas. En ocasiones se trata de cientos de personas afectadas durante un breve periodo, y ha supuesto un problema importante en los últimos años en Estados Unidos y Rusia. En 2014, el cannabinoide MDMB-FUBINACA se relacionó con más de 600 personas intoxicadas, de las que 15 murieron, en Rusia durante un periodo de dos semanas. A principios de 2016, se detectó esta sustancia en el mercado europeo, lo que activó una alerta de salud pública del EMCDDA a su red de alerta temprana. En 2015 se registró otro gran brote en Estados Unidos, que aparentemente estuvo relacionado en parte con una sustancia denominada ADB-FUBINACA (24,25). Aunque estos tipos de brotes parecen ser raros en Europa, en 2015 se notificaron más de 200 urgencias hospitalarias en menos de una semana después de que las personas afectadas fumaran un producto llamado «Mocarz» en Polonia.

En julio de 2016, el MDMB-CHMICA fue el primer receptor agonista cannabinoide sintético sometido a una evaluación de riesgos por el EMCDDA y recientemente ha sido objeto de medidas de control y de sanciones penales en toda Europa. El MDMB-CHMICA está clasificado como un potente agonista completo del receptor CB1 y también se ha demostrado que puede ser agonista del receptor CB2. En el momento de la evaluación de riesgos, el EMCDDA había recibido notificaciones relativas a 25 intoxicaciones agudas y 28 muertes asociadas al MDMB-CHMICA. En 12 de los casos, el MDMB-CHMICA se notificó como causa de la muerte o como factor que contribuyó a ella. En tres casos fue la única sustancia detectada. El MDMB-CHMICA está disponible en el mercado de drogas de la Unión Europea desde al menos agosto de 2014 y, en el momento de la evaluación de riesgos, se había detectado su presencia en 23 Estados miembros, en Turquía y en Noruega. La información comunicada al EMCDDA y a Europol indicó que se habían aprehendido más de 120 kg de MDMB-CHMICA: unos 67 kg en forma de mezcla de hierbas y unos 46 kg en forma de polvo. La mayor incautación a granel comunicada al EMCDDA, 40 kg de polvo de gran pureza que contenía MDMB-CHMICA, procedía de China.

La vigilancia de efectos secundarios graves por el EMCDDA y los conocimientos actuales de los efectos farmacológicos y

toxicológicos de algunos cannabinoides sintéticos muestran que estos compuestos pueden ser muy perjudiciales para la salud humana. No obstante, por el momento no se conocen bien los mecanismos implicados.

La vigilancia de estos efectos adversos graves por el EMCDDA y los conocimientos actuales de los efectos farmacológicos y toxicológicos de algunos cannabinoides sintéticos muestran que estos compuestos pueden ser muy perjudiciales para la salud humana. No obstante, por el momento no se conocen bien los mecanismos implicados.

Desarrollos recientes

Desde que comenzó el fenómeno de los cannabinoides sintéticos, estas sustancias se han detectado principalmente en los productos que se venden como «mezclas de hierbas para fumar». Más recientemente, sin embargo, en varios países se han detectado estas sustancias en productos parecidos a la resina de cannabis, tanto en productos «euforizantes legales» de marca como el «Afghan Incense» o simplemente camuflados en forma de resina de cannabis en el mercado ilegal. Esta evolución se produce probablemente como respuesta a la popularidad de la resina del cannabis en muchos países. Se han detectado también cannabinoides sintéticos en mezclas que contenían otras nuevas sustancias psicoactivas como estimulantes, alucinógenos e hipnótico-sedantes, lo cual podría ser deliberado o accidental. En un número limitado de casos se ha detectado la presencia de cannabinoides sintéticos en lo que parecían ser pastillas o cápsulas de éxtasis. En Hungría y en Estados Unidos, esto se ha traducido en brotes de intoxicaciones agudas. Otro fenómeno reciente ha sido el descubrimiento de cannabinoides sintéticos en los cartuchos rellenos de líquido para uso en cigarrillos electrónicos; es muy probable que esto responda a la reciente popularidad de la práctica de inhalación de vapores («vapear») entre los jóvenes.

El EMCDDA viene supervisando atentamente la evolución de los cannabinoides sintéticos desde su identificación en el mercado europeo en 2008. Es llamativo el modo en que esta familia química ha ido evolucionando y adaptándose durante este tiempo. Obviamente, las innovadoras pautas de sustitución química que han caracterizado a este fenómeno significan que será fundamental una estrecha supervisión constante de las nuevas tendencias en este campo, lo que incluye los efectos perjudiciales de los cannabinoides sintéticos.

Estructura química y denominación de los cannabinoides sintéticos

Muchos de los cannabinoides sintéticos vigilados por el EMCDDA a través del Sistema de Alerta Temprana de la UE poseen nombres en código relacionados con su descubrimiento. En algunos casos derivan de las iniciales del nombre de los científicos que los sintetizaron por primera vez: «JWH» por John W. Huffman y «AM» por Alexandros Makriyannis. En otros casos, los nombres en código proceden de la institución o empresa en la que se sintetizaron originalmente; la serie «HU» de los cannabinoides sintéticos proviene de la Universidad Hebrea de Jerusalén, y la «CP» de Carl Pfizer. En algunos casos los nombres han sido escogido por los fabricantes de productos «euforizantes legales» con la probable intención de facilitar la comercialización de los productos. Ejemplos señalados de ello son «AKB-48» y «2NE1», denominaciones alternativas de APINACA y APICA. «AKB-48» es el nombre de una popular banda femenina de Japón, y «2NE1» es el nombre de una banda de música femenina de Corea del Sur. Por último, el cannabinoide sintético XLR-11 debería su nombre al primer cohete de combustible líquido desarrollado en Estados Unidos para uso en aviones, en probable alusión a la intención del vendedor al comercializar la sustancia.

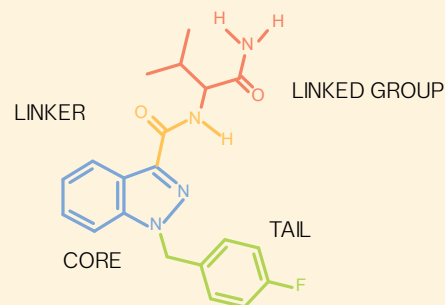
Actualmente a muchos cannabinoides sintéticos se les asignan códigos derivados de sus largos nombres químicos, como APICA de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol-3-carboxamida, y APINACA de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida. El EMCDDA ha sistematizado este método, que refleja el modo en que se estructuran los distintos constituyentes de la molécula, con el fin de aplicarlo a las nuevas sustancias emergentes. En la estructura de muchos cannabinoides sintéticos podemos distinguir cuatro componentes: cola, núcleo, sitio de unión y grupo ligado. Al asignar a cada componente un nombre en código es posible identificar la estructura química del cannabinoide sin necesidad de utilizar el nombre químico completo. La sintaxis propuesta para la denominación de los cannabinoides sintéticos según este patrón es la

siguiente:

Grupo ligado – Cola Núcleo Sitio de unión

Al ordenar los componentes de este modo se sigue el mismo orden que rige en el nombre químico completo, como es el caso de **APICA**: N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol-3-carboxamida. Cuando está presente un sustituyente en la cola (p. ej., 5F), se indica delante del nombre, y los sustituyentes en el grupo ligado se indican antes del grupo ligado; los sustituyentes en el núcleo figuran al final del código.

Si aplicamos el nuevo sistema a un cannabinoide sintético notificado recientemente:



N-(1-carbamoyl-2-metil-propil)-1-[(4-fluorofenil)metil] indazol-3-carboxamida

Nombre actual: AB-FUBINACA

Nombre nuevo: MABO-FUBINACA

Los códigos no tienen en cuenta solo las letras, sino también el orden de las letras. Por ejemplo, A identifica la amina presente en el grupo ligado. CA identifica la carboxamida. Si se respetan la sintaxis y los códigos descritos, los cannabinoides sintéticos que respondan a esta estructura tendrán un nombre abreviado inequívoco.

www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids

Referencias bibliográficas

- American Association of Poison Control Centers (n.d.), 'Synthetic cannabinoids', AAPCC, Alexandria, VA.
- Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nezet O., Spilka S. (2015), Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, *Tendances* 99, pp. 1–8, in press.
- Behonick, G., Shanks, K.G., Firchau, D.J., Mathur, G., Lynch, C.F., Nashelsky, M., Jaskierny, D.J., Meroueh, C. (2014), 'Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22', *Journal of Analytical Toxicology* 38:8, pp. 559–62.
- Bernard C., Wersé, B. and Schell-Mack, C. (2013), MoSyD, Jahresbericht 2012, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Brenneman, R., Papsun, D. M., Logan, B. K. and Neavyn, M. J. (2016), 'Death-like slumber: Toxic outbreak of AB-FUBINACA', *Journal of Medical Toxicology*, 12(1), p. 39.
- Centers for Disease Control and Prevention (2013), 'Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use — multiple States', *Morbidity and mortality weekly report* 62, pp. 93–8.
- Choi, H., Heo, S., Choe, S., Yang, W., Park, Y., Kim, E., et al. (2013), 'Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS', in *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405, pp. 3937–44.
- Drug Enforcement Administration (2015), 'Proposed rule schedules of controlled substances: Temporary placement of the synthetic cannabinoid MAB-CHMINACA into Schedule I', *Federal Register* 80(179), pp. 55565–55568.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009), *Understanding the 'Spice' phenomenon*, EMCDDA Thematic Paper, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Fisar, Z. (2010), 'Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids.' *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 381(6), pp. 563–72.
- Freeman, M. J., Rose, D. Z., Myers, M. A., et al. (2013), 'Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana 'spice', *Neurology* 81(24), pp. 2090–3.
- Guardian/Mixmag Survey (2012), accessed 13.3.2013.
- Gurney, S. M. R., Scott, K. S., Kacinko, S. L., Presley, B. C. and Logan, B. K. (2014), 'Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs', *Forensic Science Review* 26, pp.53–78.
- Hermanns-Clausen, M., Kneisel, S., Szabo, B., and Auwärter, V. (2013), 'Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings', *Addiction* 108, pp. 534–44.
- Home Office (2015), 'Tables for drug misuse: Findings from the 2014 to 2015 CSEW', Home Office, London.
- Hurst, D., Loeffler, G., and McLay, R. (2011), 'Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series', *American Journal of Psychiatry*, 168, pp. 1119.
- Kasper, A. M., Ridpath, A. D., Arnold, J. K., et al. (2015), 'Severe illness associated with reported use of synthetic cannabinoids: Mississippi, April 2015', *Morbidity and Mortality Weekly Report* 64(39), pp. 1121–1122.
- Lindigkeit, R., et al. (2009), 'Spice: a never ending story?', *Forensic Science International* 191 pp. 58–63.

- Macfarlane, V. and Christie, G. (2015), 'Synthetic cannabinoid withdrawal: A new demand on detoxification services', *Drug and Alcohol Review* 34(2), pp. 147–153.
- Monte, A.A., Bronstein, A.C., Cao, D.J., Heard, K.J., Hoppe, J.A., Hoyte, C.O., Iwanicki, J.L., Lavonas, E.J. (2014), 'An outbreak of exposure to a novel synthetic cannabinoid', *New England Journal of Medicine*, 23:370(4), pp. 389–90.
- National Institute on Drug Abuse (2014), *Monitoring the Future Survey 2014, overview of findings*, NIDA, Bethesda, MD. Available at: www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/monitoring-future/monitoring-future-survey-overview-findings-2014
- Office for National Statistics (2012), *Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales*. Home Office, London.
- Ogata, J., Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., and Goda, Y. (2013), 'DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs', in *Forensic Science International*, 227, pp. 33–41.
- Shevyryn, V., Melkozerov, V., Nevero, A., et al. (2016), 'Identification and analytical characteristics of synthetic cannabinoids with an indazole-3-carboxamide structure bearing a N-1-methoxycarbonylalkyl group', *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 407(21), pp. 6301–6315.
- Smith, K. and Flatley, J. (eds) (2011), *Drug misuse declared: findings from the 2010/11 British crime survey. England and Wales*, Home Office, London.
- Spanish Observatory on Drugs (2013), *Survey on Alcohol and Drugs in Spain (EDADES)*
- Spanish Observatory on Drugs (2012), *Survey on drug use among Secondary School Students in Spain 2012 (ESTUDES)*.
- Spilka, S., Le Nézet, O., Ngantcha, M. and Beck, F. (2015), 'Drug use in 17-year-olds: Analysis of the ESCAPAD survey', *Tendances* 100.
- Tait, R. J., Caldicott, D., Mountain, D., Hill, S. L., Lenton, S. (2016), 'A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment', *Clinical Toxicology (Philadelphia)* 54(1), pp. 1–13.
- Uchiyama, N. et al. (2010), 'Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products', *Forensic Science International* 198 pp. 31–8.
- Werse, B., Bernard C. Schell-Mack, C., Morgenstern, C. (2012), *MoSyD, Jahresbericht 2011*, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Morgenstern, C. and Sarvari, L. (2014), *MoSyD, Jahresbericht 2013*, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Müller, O., Schell, C., Morgenstern, C. (2011), *Jahresbericht MoSyD*, Drogentrends in Frankfurt am Main 2010, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Kamphausen, G., Egger, D., Sarvari, L. and Müller, D. (2015), *MoSyD Jahresbericht 2014: Drogentrends in Frankfurt am Main*, Centre for Drug Research, Frankfurt am Main.