

Cannabinoides sintéticos: una revisión teórica integradora ***Synthetic cannabinoids: an integrative theoretical review***

Gaizka Iribarren González y Xavier Pons Díez

Universitat de València, España.

ORCID Gaizka Iribarren: <https://orcid.org/0009-0003-9208-0596>

ORCID Xavier Pons: <https://orcid.org/0000-0002-4456-6482>

Recibido: 06/11/2023 · Aceptado: 20/09/2024

Cómo citar este artículo/citation: Iribarren González, G. y Pons Díez, X. (2024). Cannabinoides sintéticos: una revisión teórica integradora. *Revista Española de Drogodependencias*, 49(3), 106-123. <https://doi.org/10.54108/10089>

Resumen

Los cannabinoides sintéticos son agonistas de los receptores cannabinoides, y producen efectos similares al Δ^9 – tetrahidrocannabinol, principal fitocannabinoide psicoactivo del Cannabis Sativa. Los cannabinoides sintéticos son drogas catalogadas como “nuevas sustancias psicoactivas” (NPS), siendo además el tipo de sustancia más numerosa de este grupo con más de 200 tipos. Los efectos de los cannabinoides sintéticos, aunque son similares a los producidos por el THC, son del orden de 2 a 800 más potentes, pues son agonistas totales de los receptores. Entre los efectos adversos más reportados destacan la ansiedad, las náuseas, las paranoias y la taquicardia, aunque existe una fuerte relación entre los trastornos psicóticos y el consumo de cannabinoides sintéticos. A pesar de que la prevalencia de consumo de estas sustancias es relativamente baja para la población general, existen diferentes subpoblaciones como las personas privadas de libertad o las personas policonsumidoras cuyo consumo es significativamente mayor debido a distintas motivaciones de uso entre las que destaca la dificultad de rastrearlos en los análisis de drogas.

Palabras clave

Cannabinoides; sintéticos; THC; potencia; NPS.

Correspondencia:

Gaizka Iribarren

Email: gaizigon@alumni.uv.es



Abstract

Synthetic cannabinoids are agonists of cannabinoid receptors and produce similar effects to Δ^9 -tetrahydrocannabinol, the main psychoactive phytocannabinoid of *Cannabis Sativa*. Synthetic cannabinoids are classified as “new psychoactive substances” (NPS), and are the most numerous type of substance in this group with over 200 types. The effects of synthetic cannabinoids, although similar to those produced by THC, are of the order of 2 to 800 times more potent, as they are total agonists of the receptors. Among the most reported effects are anxiety, nausea, paranoia, and tachycardia, although there is a strong relationship between psychotic disorders and synthetic cannabinoid use. Although the prevalence of the use of these substances is relatively low for the general population, there are different subpopulations such as people who are incarcerated or polyconsumers whose consumption is significantly higher due to different motivations of use, among which the difficulty of tracing them in drug analyses stands out

Keywords

Cannabinoids; synthetic; THC; potency; NPS.

INTRODUCCIÓN

Los cannabinoides sintéticos son sustancias que producen efectos similares al Δ^9 – tetrahydrocannabinol (en adelante THC), el principal componente psicoactivo de la planta *Cannabis Sativa*. Además, en nuestro sistema nervioso son agonistas de los mismos receptores, principalmente del CB1, aunque también interactúan con el receptor CB2 del sistema endocannabinoide (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2021). Sin embargo, los cannabinoides sintéticos no son cánnabis creado de manera sintética y tienen efectos clínicamente diferentes a los cannabinoides presentes en el cánnabis orgánico, pues son generalmente de mayor potencia y toxicidad. De hecho, algunos autores insisten en dejar de usar el término “cánnabis sintético” que puede dar lugar a confusiones, para llamar a estas sustancias “agonistas sintéticos de los

receptores cannabinoides”, SCRA por sus siglas en inglés (Darke et al., 2021), aunque en este trabajo se usará el término “cannabinoides sintéticos”. Es la sustancia que en argot se denomina “pescao”, “Spice” o “hardcore” (Isorna y Arias, 2022).

El primer análogo sintético del THC fue la Nabilona, sintetizado por Mechoulam y Carlini en 1978 (Mecholaum y Carlini, 1978). Como en el caso de la Nabilona, los primeros cannabinoides sintéticos fueron sintetizados en el contexto de la investigación científica del sistema endocannabinoide. A raíz de la producción de un compuesto sintético derivado del cánnabis, numerosos estudios se dirigieron hacia la búsqueda de nuevos cannabinoides sintéticos que pudieran resultar útiles como fármacos, ya que se reconoció que algunos cannabinoides de la planta *Cannabis Sativa* podían ser usados en medicina, por lo que los cannabinoides sintéticos podrían



ser fármacos que no presentaran los efectos psicotrópicos que generan los cannabinoides extraídos de la planta (EMCDDA, 2021).

Años más tarde, a mediados de la década de los 2000, fueron apareciendo productos alternativos al cánnabis orgánico bajo el nombre de “Spice”, que, además aprovechaban un estatus ‘legal’ por no estar registrados como drogas en ningún organismo oficial. En 2004 se identificaron los primeros productos que consistían en una mezcla legal de hierbas cuyo consumo producía efectos similares al cánnabis orgánico, y que se comercializaban como alternativas seguras y legales a este. En 2008 fue cuando se confirmó analíticamente que los productos que circulaban como una alternativa legal al cánnabis eran cannabinoides sintéticos (Darke et al., 2021). Estos productos se suelen disolver y se rocían sobre hierbas sin contenido psicoactivo ni activas farmacológicamente, para emular al cánnabis orgánico y poder consumir la sustancia en forma de “porros”, por vía fumada. Sin embargo, el compuesto puro son generalmente polvos cristalinos de color blanco, grisáceo, amarillento o marrón según su pureza, y aunque su solubilidad en agua suele ser baja, son altamente lipofílicos, por lo que presentan buena solubilidad en disolventes como metanol, etanol o acetona (Tettey et al., 2021).

Con el tiempo, el mercado ilegal de este tipo de drogas se ha ido sofisticando y se ha ido adaptando el producto para su consumo a través de otras vías de administración. Así han ido apareciendo nuevos productos como líquidos para cigarrillos electrónicos, polvos, dulces, papel secante impregnado de cannabinoides sintéticos o hachís falso, que son vendidos como materiales para la meditación o inciensos. Sin embargo, la mezcla de hierbas es la forma de presentación más

habitual de los cannabinoides sintéticos, en paquetes con dibujos y colores llamativos con, generalmente, entre 0.3 – 3 gramos de materia vegetal seca a la que se añade uno o más tipos de cannabinoides sintéticos. Estos productos suelen producirse en laboratorios clandestinos o compañías con sede normalmente en países asiáticos, para ser introducidos en Europa y otras partes del mundo por correo, en polvo o mezclados con otros productos (Craft et al., 2021; Ford et al., 2017). Para sortear los controles en las aduanas, los polvos o los productos rociados con cannabinoides sintéticos suelen etiquetarse como “ácido maleico”, “polifosfato”, o “limpiador de peceras” entre otros (Tettey et al., 2021).

Algunos cannabinoides sintéticos se venden, a pesar de la prohibición, en tiendas minoristas y por internet, donde se especifica que son “productos no aptos para el consumo humano”, “productos para uso en laboratorio” o “productos para uso técnico” (Cooper, 2016; Papaseit et al., 2018). También se han detectado cannabinoides sintéticos en productos en los que el consumidor no estaba informado, así como productos a base de cannabidiol (CBD), líquidos a base de THC para cigarrillos electrónicos, opiáceos e incluso productos como hierba o resina de cánnabis con poca concentración de THC. Esta última es una tendencia que cada vez se observa más, pues se trata de hierba o resina de cánnabis con poca concentración de THC, rociada con cannabinoides sintéticos para aumentar la carga psicoactiva. La adulteración de estos productos conlleva un gran riesgo, ya que es difícil distinguirlos a través del olor o el sabor, y el consumidor tiene un alto riesgo de envenenamiento y de sufrir consecuencias adversas. En muestras



confiscadas de cannabinoides sintéticos se han llegado a detectar opiáceos sintéticos como el desmetramadol, agonistas de los receptores adrenérgicos como el clenbuterol, alucinógenos como la Salvia Divinorum, pero también kratom, nicotina, benzodiacepinas, vitamina E y cafeína entre otros. A este riesgo sumamos que dentro de los lotes pueden haber “puntos calientes”, donde el material se distribuye de manera desigual en el producto, por lo que puede haber puntos con una alta concentración de cannabinoides sintéticos dando lugar a un riesgo de sobredosis (Darke et al., 2021; EMCDDA, 2021; Hobbs et al., 2018; Spaderna et al., 2013; Van Amsterdam et al., 2015). Los consumidores de estas sustancias buscan experimentar los mismos efectos que genera el consumo de cánnabis orgánico, pero con más potencia, aunque también los usan para aliviar el dolor, reducir el consumo de cánnabis orgánico o evitar la detección en las pruebas de análisis de drogas (Le Boisselier et al., 2017).

CANNABINOIDES SINTÉTICOS COMO NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS (NPS)

Las nuevas sustancias psicoactivas (NPS por sus siglas en inglés: New Psychoactive Substances) son un gran grupo heterogéneo de sustancias psicoactivas sintetizadas artificialmente, que empezaron a identificarse a mediados de la década de los 2000 (Shafi et al., 2020). Tienden a ser análogos de drogas y/o productos farmacéuticos controlados, emulando sus acciones y efectos. Coloquialmente se conocen como “legal high”, (colocón o subidón legal) ya que no están controladas por la Convención Única de 1961

sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, por lo que no están reguladas por ningún organismo oficial y disfrutan de un estatus legal hasta el momento en que se identifican, se monitorizan y se regulan (United Nations Office on Drugs and Crime, 2013).

Las nuevas sustancias psicoactivas pueden clasificarse en cuatro grandes grupos según la base de sustancias ilícitas que tratan de imitar: el grupo de los psicoestimulantes sintéticos, los alucinógenos sintéticos, los depresores sintéticos y los cannabinoides sintéticos, que conforman un grupo aparte por su gran heterogeneidad (Shafi et al., 2020) y por constituir el 46% del total de todas las incautaciones de nuevas sustancias psicoactivas llevadas a cabo en los Estados miembros de la Unión Europea, Noruega y Turquía. Sólo en el año 2017 se notificaron 32.605 incautaciones de cannabinoides sintéticos en la Unión Europea, Noruega y Turquía (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2021).

Desde 1997 hasta finales de 2020 se han reportado 830 drogas catalogadas como nuevas sustancias psicoactivas en la Unión Europea, de las cuales el 90% se notificaron entre 2008 y 2018. Los cannabinoides sintéticos fueron la principal sustancia notificada con 209 variedades diferentes reportadas entre enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2020 (EMCDDAE, 2019; EMCDDA, 2021), de las cuales el Sistema Español de Alerta Temprana ha notificado 14 nuevos cannabinoides detectados por primera vez en España (Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones, 2021). De las 18.700 incautaciones de nuevas sustancias psicoactivas que se llevaron a cabo en la Unión Europea, Turquía y Noruega en 2019, 6.500 eran de cannabinoides sintéticos, y de los 900 kilogramos de material incauta-



do en el mismo año, 200 kilogramos fueron cannabinoides sintéticos en cualquiera de sus formas (EMCDDAE, 2019; OEDT, 2021).

A pesar de las políticas para restringir la disponibilidad de este tipo de sustancias, se sabe que el mercado ilegal sigue evolucionando para sortear las leyes, y los cannabinoides sintéticos siguen muy presentes debido a su bajo coste, su disponibilidad y sus potentes efectos (EMCDDA, 2021).

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS CANNABINOIDES SINTÉTICOS Y SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN IMPLICADOS

El mecanismo de acción mediante el cual los cannabinoides sintéticos actúan en el sistema nervioso central es, principalmente, por la unión y activación de los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide, por los que presentan gran afinidad, ya que son agonistas totales, a diferencia del fitocannabinoide prototípico THC, que es un agonista parcial. Las diferencias en la afinidad por los receptores CB1 y CB2 de los cannabinoides sintéticos y el THC se hacen evidentes en la manera en la que activan la proteína G, siendo más eficaz en el caso de los cannabinoides sintéticos, que modulan de manera más potente las vías de señalización, lo que puede explicar una toxicidad más elevada y efectos más graves, del orden de 2 a 800 veces más potentes en comparación con el THC (Ford et al., 2017). Aunque es menos común, existen algunos cannabinoides sintéticos cuyo mecanismo de acción es mediante la inhibición de la FAAH, enzima encargada de degradar la anandamida, generando un

aumento en los niveles de anandamida en el espacio sináptico (EMCDDA, 2021).

En cuanto a los sistemas de neurotransmisión, además de sobre el sistema endocannabinoide, los cannabinoides sintéticos pueden actuar sobre otros sistemas de neurotransmisión, por lo que a menudo los efectos generados en el sistema nervioso central son imprevisibles. Los cannabinoides sintéticos también actúan sobre el sistema dopaminérgico, lo que puede explicar que exista un rango en la dosis de algunos cannabinoides sintéticos que genera efectos estimulantes, y, además, producen liberación de dopamina en el núcleo accumbens, aumentando la tasa de disparo de las neuronas que expresan dopamina, lo que se relaciona con la adicción a sustancias (Fantegrossi et al., 2018). En un estudio sobre los efectos estimulantes de los cannabinoides sintéticos JWH-018 y AKB48 en ratones, se observó que había un aumento de la actividad locomotora, aunque en menor medida que con estimulantes más conocidos como las anfetaminas y la cocaína. La actividad locomotora producida por estos dos tipos de cannabinoides sintéticos se revirtió usando AM-251, un antagonista del receptor CB1 (Ossato et al., 2017).

Por otro lado, se ha demostrado que existe interacción entre los cannabinoides sintéticos y el sistema serotoninérgico. La modulación del receptor serotoninérgico 5-HT_{2a}, diana de las drogas psicodélicas y empatógenas, por parte de los cannabinoides sintéticos, puede ser un mecanismo relacionado con la aparición de psicosis, ya que, además, la interacción de estos receptores junto con los dopaminérgicos en la corteza prefrontal se asocia consistentemente con la esquizofrenia (Fantegrossi et al., 2018).



Mientras que el metabolito principal del THC es el 11-hidroxi-THC y se sabe que su potencia es comparable al THC, los metabolitos que forman la mayoría de los cannabinoides sintéticos son desconocidos, únicos y diferentes, aunque se sabe que suelen estar mediados principalmente por el citocromo P450. Los metabolitos pueden ser activos y presentar afinidad por CB1 y CB2, generando efectos toxicológicos y farmacológicos. La excreción es principalmente por vía renal (Le Boisselier et al., 2017).

EFFECTOS DE LOS CANNABINOIDES SINTÉTICOS SOBRE EL ORGANISMO

Conocer los efectos de los cannabinoides sintéticos sobre organismo es un trabajo que viene desarrollándose en los últimos años. Aunque actúan sobre los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide, la heterogeneidad de este grupo de sustancias y la aparición constante en el mercado de las drogas dificulta la creación de una lista sólida de los efectos de los cannabinoides sintéticos. Hay algunos cannabinoides sintéticos que se unen a otros receptores de otros sistemas de neurotransmisión diferentes al endocannabinoide, por lo que las consecuencias fisiológicas y conductuales pueden diferir de las típicamente descritas en la literatura. Si a esto le unimos la imprevisible acción de los metabolitos de los diferentes cannabinoides sintéticos, activos o no y con mayor afinidad por CB1 y CB2, nos encontramos con una amplia gama de efectos diversos (Cooper, 2016).

De todos modos, en la literatura científica se han reportado numerosos efectos

por intoxicación aguda de cannabinoides sintéticos y los efectos a largo plazo. Los efectos más ampliamente descritos para la intoxicación aguda son la taquicardia, la ansiedad, la agitación, la hipertensión, las paranoias, las náuseas y los vómitos (Jackson et al., 2021; Le Boisselier et al., 2017). Aunque la mayoría de los efectos de los cannabinoides sintéticos sobre el organismo durante el consumo agudo no son potencialmente mortales, sí que causan en gran medida consecuencias adversas debido al uso de estos productos, incluyendo episodios graves de intoxicación, hospitalización y hasta 30 veces más posibilidades de requerir un tratamiento médico de urgencia si lo comparamos con el uso de cánnabis orgánico (Sutherland et al., 2016; Tournebize et al., 2017). Aunque ya se ha visto que los cannabinoides sintéticos interaccionan con otros sistemas de neurotransmisión, para revertir los síntomas agudos de los efectos de los cannabinoides en animales se usan antagonistas de los receptores cannabinoides, específicamente del CB1, como el rimonabant o AM-251. Sin embargo, estos dos antagonistas no son usados en humanos como antídoto para la sobredosis aguda de los cannabinoides a pesar de bloquean los efectos en estudios preclínicos debido a la aparición de consecuencias psiquiátricas adversas. Por tanto, el tratamiento de la toxicidad aguda es de apoyo y orientado a los síntomas, en los que incluso se pueden llegar a usar benzodiazepinas, antipsicóticos o una combinación de ambos (Ford et al., 2017; Hobbs et al., 2018).

En usuarios crónicos de cannabinoides sintéticos se han reportado déficits cognitivos y alteraciones afectivas debido a cambios en las regiones cerebrales emocionales y



cognitivas. El daño neuronal asociado al uso crónico de los cannabinoides sintéticos está siendo alarmante ya que estos efectos neurotóxicos tienen incluso más complicaciones cuando los consumen adolescentes y adultos jóvenes (Cohen et al., 2020). En una encuesta sobre uso de drogas a nivel mundial (Winstock et al., 2021), se preguntó a usuarios de distintos tipos de drogas sobre si habrían requerido tratamiento médico de urgencias en los últimos 12 meses a consecuencia del consumo de drogas. Los resultados de este estudio arrojan que, en 2020, los usuarios de cannabinoides sintéticos fueron el tercer grupo que más requirió de tratamiento médico de urgencias por su consumo (3,2%), solo por debajo de los usuarios de metanfetamina (4,1%) y de heroína (12,7%), lo que evidencia la peligrosidad de esta sustancia.

Los efectos psiquiátricos de los cannabinoides sintéticos son más severos que los producidos por consumo de cannabis orgánico, lo que puede ser debido a la alta afinidad por los receptores cannabinoides. Además, los cannabinoides sintéticos, a diferencia del cannabis orgánico, no contienen CBD, un fitocannabinoides que se encuentra en la planta *Cannabis Sativa* L. y que contrarresta los efectos psicoactivos del THC, lo que genera mayores complicaciones psiquiátricas, especialmente en el riesgo de desarrollar psicosis y esquizofrenia (Van Amsterdam et al., 2015). La relación entre el uso de cannabis orgánico y la aparición de psicosis está ampliamente descrita en la literatura científica (Di Forti et al., 2012) y hay una relación entre el aumento de potencia del cannabis (porcentaje de THC) y el desarrollo de esta patología psiquiátrica. En este caso, la relación entre los cannabi-

noides sintéticos y el desarrollo de psicosis va más allá debido a que la potencia de estas sustancias usadas de forma recreativa es más potente que la de cualquier cannabis orgánico (Hobbs et al., 2018).

Entre los efectos psiquiátricos de los cannabinoides sintéticos, también hay evidencia de posible aparición de alucinaciones, ansiedad severa, paranoia, amnesia, inconsciencia, depresión e ideación suicida (Le Boisselier et al., 2017). De entre los efectos psiquiátricos, la psicosis es de los más reportados junto con la ansiedad (Gunderson et al., 2012). El consumo de cannabinoides sintéticos, por tanto, desencadena episodios psicóticos en individuos con predisposición y puede agravar los síntomas psicóticos preexistentes en un individuo. También se han reportado casos de personas que han experimentado por primera vez episodios psicóticos después de un único consumo de cannabinoides sintéticos, siendo el tiempo de persistencia de los síntomas muy variado (Van Amsterdam et al., 2015).

Además de estos efectos psiquiátricos, el consumo reiterado de cannabinoides sintéticos produce tolerancia, dependencia y un cuadro grave de síndrome de abstinencia por consumo de cannabinoides sintéticos similar en efectos al del cannabis orgánico, así como tolerancia cruzada entre estas dos últimas sustancias (Ford et al., 2017; Tournebize et al., 2017). En el paradigma de la autoadministración, usado para medir la eficacia del refuerzo que generan las drogas, no se han reportado casos de en los que exista un mantenimiento de la autoadministración con THC. Sin embargo, sí se ha informado del mantenimiento de la autoadministración en el cannabinoide sintético WIN-55,212-2, aunque con otros tipos de cannabinoides



no han podido demostrarse (Fattore et al., 2001). Aunque la dependencia y el síndrome de abstinencia aparecen a consecuencia de un uso continuado, se sabe que los cannabinoides sintéticos generan estos efectos, generalmente, de manera más severa, más rápida y de mayor riesgo en comparación con el cánnabis orgánico. En una investigación sobre los síntomas del síndrome de abstinencia de cannabinoides sintéticos en el que participaron más de 20 países (Craft et al., 2021) se muestra que los problemas para conciliar el sueño, la irritabilidad y el bajo estado de ánimo son los síntomas de abstinencia más reportados por los usuarios de cannabinoides sintéticos. En esta línea, la cantidad de gramos usada en cada sesión y la frecuencia de consumo establecen una relación directamente proporcional con la severidad de estos síntomas. En menor medida, se informó de síntomas como palpitations, craving, náuseas, agitación y sudoración. Hay síntomas de abstinencia que incluso requieren de hospitalización, y evitar los síntomas más severos es una de las razones más indicadas por los usuarios para el uso continuado de estas sustancias (Cooper, 2016).

Los efectos cardiovasculares que genera el consumo de cánnabis orgánico son cada vez más notorios debido a la tendencia de un aumento progresivo de potencia en los últimos años. Con la aparición de los cannabinoides sintéticos para el uso recreativo, esta relación entre alta potencia de los cannabinoides y eventos cardiovasculares adversos se ha consolidado. Una revisión de Pacher et al., (2018) sobre los efectos cardiovasculares de estas sustancias indican casos de infartos de miocardio y paro cardíaco incluso en individuos sin patologías

previas por un único consumo de JHW-018 y JHW-073. También se han reportado casos de insuficiencia respiratoria hipoxémica debido a una insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, bradicardia, hipertensión e inversión de la onda T en el electrocardiograma. Según la misma revisión, estos efectos cardiovasculares, junto con las alteraciones en el sistema nervioso central son las que representan un mayor riesgo de sufrir consecuencias adversas graves, entre las que se incluye la muerte.

Los efectos neurológicos y neuromusculares por uso de cannabinoides sintéticos pueden incluir: convulsiones, accidente cerebral hemorrágico, accidente cerebrovascular isquémico, agitación, vértigo, parestesia, agresividad y rabdomiólisis (Tournebize et al., 2017). Hay evidencia de infarto cerebral agudo en personas sin patologías previas después de un solo uso de XLR-11, un cannabinoide sintético vendido bajo la marca “WTF” (Takematsu et al., 2014).

Entre las causas de mortalidad asociadas al uso de cannabinoides sintéticos, se han registrado: disritmias cardíacas repentinas, convulsiones, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, depresión respiratoria y de manera indirecta se han reportado casos de muerte por hipotermia, hipertermia, suicidios y autolesiones fatales (Giorgetti et al., 2020; Tait et al., 2016). En esta línea, un estudio retrospectivo sobre las muertes relacionadas por uso de cannabinoides sintéticos en Australia entre los años 2000 y 2017 (Darke, et al., 2020) indica que las muertes se produjeron sobre todo por la combinación de la toxicidad de la sustancia con enfermedad cardiovascular.



EPIDEMIOLOGÍA DE LOS CANNABINOIDES SINTÉTICOS

Aunque el conocimiento de la prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos es escasa y limitada, la tendencia que se viene observando es de un aumento de consumo de estas sustancias. Normalmente, los estudios sobre la prevalencia de los cannabinoides sintéticos se basan en estudios de poblaciones y subpoblaciones donde se concentra el uso de estas sustancias, ya que, aproximadamente, la prevalencia de consumo de la población general mundial se sitúa por debajo del 1% (EMCDDA, 2021). En el Global Drug Survey de 2020, una encuesta global de drogas (Winstock et al., 2020) la prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos se sitúa en un 1.5%. Sin embargo, aunque las tasas de consumo de cannabinoides sintéticos en la población general son bajas, hay subpoblaciones en las que la prevalencia de consumo es más alta, como en personas policonsumidoras o personas privadas de libertad. En los individuos que usan psicoestimulantes regularmente y/o consumen drogas por vía parenteral, la prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos en los últimos 12 meses oscila entre el 3% y el 10% (Darke et al., 2021).

Según un estudio en el que se analiza la prevalencia de consumo en algunos países del mundo en población general no clínica (Loeffler et al., 2016), los resultados entre diferentes países y poblaciones son bastante diversos, pero se estima una prevalencia de consumo de alguna vez en la vida de entre el 0,2% y el 4% en población general mundial. De este estudio se extrae que la adolescencia es el periodo donde existe un mayor

índice de consumo, con la única excepción de nuestro país, en el que la franja de edad que mayor prevalencia de consumo de este tipo de sustancias tiene es la de los 25 a los 34 años. En las diferencias por sexo, indican que los hombres tienen una tasa de consumo de hasta tres veces mayor que las mujeres.

Ahora con el foco en nuestro país, cada dos años, en España, el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones a cargo del Plan Nacional sobre Drogas realiza un informe sobre consumo de alcohol y otras drogas para personas de entre 15 y 64 años. En los últimos dos informes, el EDADES 2020 y el EDADES 2022, no se arroja demasiada información sobre el uso de cannabinoides sintéticos en nuestro país, aunque nos indica que, de las nuevas sustancias psicoactivas (preguntan por ketamina, cannabinoides sintéticos, mefedrona, ayahuasca, cocaína rosa, flakka y óxido nitroso), solamente el 0.5% de la población española ha consumido cannabinoides sintéticos alguna vez en la vida, solo por detrás de la prevalencia de consumo de ketamina (0.9%) y con la misma prevalencia que la cocaína rosa. Si lo desglosamos por sexo, un 0.8% de los hombres han consumido cannabinoides sintéticos, frente a un 0,3% de las mujeres, aunque esta diferencia se observa en todas las nuevas sustancias psicoactivas. Por grupos de edad, los cannabinoides sintéticos superan a la ketamina en la franja de 15-24 años (0,9% frente a 0,7%) y en la franja de los 25 a 34 años suben hasta un 1,2% de prevalencia de consumo alguna vez en la vida, situándose en un 1,8% en el caso de los hombres de esta franja de edad (OEDA, 2022; OEDA, 2020).

De la misma manera que en la encuesta EDADES, la encuesta ESTUDES (2021) realiza una encuesta sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias de entre 14 y 18 años



en España. Para los cannabinoides sintéticos se observa una tendencia a la baja en estos últimos años, ya que la prevalencia de consumo alguna vez en la vida de estas sustancias viene disminuyendo desde el 2012, que era del 1,4%, hasta 2021 que se sitúa en un 0,6%. De todas formas, sigue siendo la segunda nueva sustancia psicoactiva más consumida alguna vez en la vida entre los jóvenes de 14 a 18 años, solo por detrás de la ketamina. Si se observa el consumo de cannabinoides sintéticos en los últimos 12 meses en este grupo de edad, se sitúan por encima de la ketamina, siendo la prevalencia del 0,5%, aunque sigue siendo la mitad que en 2012 (1%). En cuanto a la percepción de riesgo, un 75% de los estudiantes de entre 14 y 18 años piensa que un único consumo de este tipo de sustancias puede causar problemas y un 51,5% de estos jóvenes indican que son altamente accesibles y fáciles de conseguir, un porcentaje que ha bajado después de la pandemia por COVID-19, ya que esta percepción de disponibilidad llevaba una tendencia al alza durante los últimos años anteriores a la pandemia (OEDA, 2021).

Fuera de España, y con el foco en otro tipo de poblaciones, según un trabajo de Wohlfarth et al., (2015) en el que analizaron la orina de más de 20.000 militares estadounidenses y usaron biomarcadores para identificar 29 tipos distintos de cannabinoides sintéticos, comprobaron que el 1.4% de los militares dio positivo en consumo de cannabinoides sintéticos, lo que indica que se tratan de consumos recientes. Sin embargo, cada cannabinoide sintético tiene características farmacocinéticas diferentes, por lo que el tiempo de detección en orina varía y es complicado conocer cuando y con qué frecuencia se consumen los cannabinoides sintéticos por parte de estos militares.

En casi todos los estudios y revisiones epidemiológicas sobre cannabinoides sintéticos, los hombres consumen más que las mujeres y son los adolescentes y adultos jóvenes los que más hacen uso de este tipo de sustancias, aunque haya una gran diferencia entre estudios, muestras y metodologías de cada investigación (Van Amsterdam et al., 2015). En esta línea, según la investigación sobre uso de drogas alrededor del mundo de Winstock y Barrat (2013), en la que participaron vía online 14.966 personas, 2.513 (el 16.8%) había consumido cannabinoides sintéticos alguna vez en la vida, de los cuales, el 40.6% informaron haberlo consumido en los últimos 12 meses. De entre esos usuarios, el 79.6% eran hombres, con una media de edad de 25.3 años. La edad media del primer consumo fue de 21 años. El 60.6% de los que habían consumido cannabinoides sintéticos en los últimos 12 meses no lo habían hecho en el último mes, y solo un 4.8% de las personas que habían consumido en el último mes, lo hacía diariamente.

FACTORES DE RIESGO DEL CONSUMO DE CANNABINOIDES SINTÉTICOS

El consumo de cannabinoides sintéticos, así como cualquier tipo de consumo de drogas, presenta unos factores de riesgo que entendemos como variables que aumentan la predisposición, en este caso, de consumir drogas. Los factores de riesgo, así como los de protección, deben ser entendidos en términos probabilísticos y no de causalidad, es decir, a más factores de riesgo, más probabilidad de consumo (Buelga et al., 2006).



En un trabajo sobre factores de riesgo psicológicos para el consumo de cannabinoides sintéticos (Cohen et al., 2020) destacan que la personalidad esquizotípica se relaciona en mayor medida con las personas consumidoras de cannabinoides sintéticos en comparación con las personas que consumen cánnabis orgánico. En el mismo estudio, los consumidores de cannabinoides sintéticos tenían mayores puntuaciones en neuroticismo y baja amabilidad. Además, los usuarios de cannabinoides sintéticos mostraron síntomas de depresión, ansiedad y conducta antisocial. Otra diferencia destacable entre consumidores de cannabinoides sintéticos y cánnabis orgánico es que los primeros puntuaban significativamente más bajo en extraversión (eran más introvertidos) mientras que los segundos tenían puntuaciones más altas en este ítem. De este modo, la personalidad esquizotípica constituye un factor de riesgo para que los consumidores de cannabinoides sintéticos sean más vulnerables a los efectos adversos, sobre todo para desarrollar psicosis.

Según la Global Drug Survey de 2020, una encuesta que recoge datos sobre uso de drogas a escala mundial y publicada por Winstock et al., (2021), los usuarios de cannabinoides sintéticos indicaban que evitar el dolor era la motivación más importante para su consumo, así como para no experimentar un cuadro de síndrome de abstinencia. Otro ítem sobre motivación de uso de las principales drogas era el de experimentar el máximo placer, en el que los cannabinoides sintéticos era la droga que más bajo puntuaba. En otro ítem sobre como la droga te hacía pasarlo bien con otras personas, de nuevo los cannabinoides sintéticos puntuaron muy bajo, la peor de las drogas para

pasarlo bien con los demás, exceptuando solamente a la heroína.

En esta línea, en la literatura sobre cannabinoides sintéticos están ampliamente recogidas las motivaciones de uso, que pueden ayudar a comprender el aumento de consumo y la razón de consumir cannabinoides sintéticos. La dificultad de detección de los metabolitos de este abanico de sustancias es uno de los atractivos que más reportan los consumidores, ya sea para evitar procesos judiciales por consumo de drogas en personas privadas de libertad o en libertad condicional y militares, entre otros. Del mismo modo, los usuarios también indican que permite la conducción de vehículos bajo los efectos de cannabinoides sintéticos sin que se pueda detectar en los análisis, al contrario que ocurre con el cánnabis orgánico. Por otro lado, se debe tener en cuenta que, aunque la mayoría de los consumidores prefiere la variedad orgánica a la sintética, hay personas que indican el consumo de cannabinoides sintéticos porque consideran que tiene efectos positivos, porque les relaja, por curiosidad, por considerarlo una alternativa al cánnabis orgánico, como recurso para reducir el consumo de este, por tener efectos subjetivos más potentes, y en menor medida, por su disponibilidad y por su costo (Alves et al., 2020; Jackson et al., 2021; Winstock y Barrat, 2013).

Otro estudio en el que se recogen datos sobre consumo de nuevas sustancias psicoactivas en Portugal, Alemania, Hungría, Países Bajos, Irlanda y Polonia, indican que el grupo al que califican de personas marginadas socialmente, reclutadas en centros de atención social, personas sin hogar o en salas de consumo, informaron hasta en un 17.9% de los casos de consumo de cannabinoides



sintéticos a diario, muy por encima de otros subgrupos de población (Van Hout et al., 2018). Un estudio sobre el consumo de nuevas sustancias psicoactivas en Australia indica que los consumidores de cannabinoides sintéticos en los últimos 6 meses tenían mayores tasas de consumo diario de tabaco, de cánnabis orgánico y mayor actividad delictiva (Sutherland et al., 2016).

Sobre el perfil del consumidor de cannabinoides sintéticos, se ha observado un cambio desde antes y después de su prohibición en los distintos países, ya que antes de la prohibición, el perfil era de hombres jóvenes con altas tasas de empleo, consumidores a su vez de cánnabis orgánico, alcohol y tabaco. El cambio de legislación y las consecuencias de su consumo han ido desplazando el perfil hacia personas con altas tasas de criminalidad, personas sin hogar, personas con enfermedades mentales y policonsumidoras (Jackson et al., 2021). En un trabajo sobre la comparación de patrones de uso de consumidores habituales de cannabinoides sintéticos (Mensen et al., 2019), los consumidores de cannabinoides sintéticos tenían una prevalencia de consumo mayor en los últimos 12 meses y las últimas dos semanas en drogas como las anfetaminas, cocaína (en base y en polvo), tranquilizantes, MDMA, alucinógenos (LSD, hongos, salvia *Divinorum*, ketamina) y GHB. Esto afianza el policonsumo como un fuerte predictor del uso de cannabinoides sintéticos.

El colectivo de las personas privadas de libertad es de las subpoblaciones que más han sido reportadas como consumidoras de cannabinoides sintéticos. En una investigación sobre consumo de este tipo de sustancias en prisiones inglesas, se extrae que el consumo aumentó del 6% al 10% antes y después de la

entrada en prisión. De este modo, un tercio (33%) de las personas privadas de libertad encuestadas informó haber consumido cannabinoides sintéticos en el último mes, lo que constituyen tasas mucho más altas si lo comparamos con la población general, ya que aquí la motivación de consumo para evitar la detección en pruebas analíticas tiene mucho peso. Además, estas sustancias eran las más usadas en la cárcel, por encima de los sustitutos de la heroína (14%), del cánnabis orgánico (14%) y de la heroína que fue reportada por un 8% de la población privada de libertad encuestada. El consumo de este tipo de sustancias en las cárceles genera problemas asociados, como deudas, intimidación, violencia, autolesiones, problemas de salud mental, sobredosis, suicidios y muertes. En la misma encuesta, las personas privadas de libertad en cárceles inglesas indican que, aunque generalmente prefieren el cánnabis orgánico, los cannabinoides sintéticos son más fáciles de conseguir y que lo consumen porque no suelen tener otra droga alternativa (Grace et al., 2020).

Existen diferentes estudios en los que se reportan análisis de orina a militares estadounidenses para detectar posibles consumos de drogas. A raíz de que ha habido un aumento de consumo de cannabinoides sintéticos por parte de los militares para evitar la detección, se han incluido estas sustancias en las pruebas rutinarias de drogas del ejército de Estados Unidos. La principal motivación para el uso de esta droga fue que en un principio no se detectaban en los análisis, y debido a esto, la prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos llegó incluso a ser mayor que la de cánnabis orgánico (Castaneto et al., 2014).



CONCLUSIONES

Los estudios de los últimos años arrojan más luz sobre este tipo de sustancias, y es que hace menos de 20 años que se identificaron por primera vez como drogas de uso recreativo y no han parado de proliferar, por lo que no hablamos de una única sustancia sino de un grupo con más de 200 variedades diferentes, que, aunque sean todas agonistas de los receptores cannabinoides, difieren en características estructurales y farmacológicas. La desinformación que todavía existe sobre los cannabinoides sintéticos resulta un valor añadido en su peligrosidad, y es que en un primer momento eran productos vendidos como alternativas seguras y legales al cánnabis orgánico.

La alta potencia de los cannabinoides sintéticos afecta de manera más severa a nuestro organismo, y todo apunta a que se debe a la capacidad de estas sustancias de unirse de manera más eficaz a los receptores cannabinoides, sugiriendo así que existe una relación directamente proporcional entre la capacidad de activar los receptores cannabinoides y la severidad de los efectos adversos. Como muestra de ello, hay estudios que recogen datos sobre intoxicaciones graves e incluso muertes por consumo de estas sustancias, que, apoyándose en la atención de los servicios de urgencia, en análisis forenses y en las llamadas a centros de envenenamiento, indican que las intoxicaciones por consumo de cannabinoides sintéticos pueden llegar a ser más graves que muchas sustancias que consideramos como típicamente peligrosas y cuya percepción de riesgo es más alta que la de los cannabinoides sintéticos. Es por estos motivos por los que el consumo de estas sustancias preocupa no solo a la comunidad

científica, sino también a los organismos oficiales reguladores de drogas, que prevén que la situación de los cannabinoides sintéticos podría complicarse en el futuro.

La prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos en la población general mundial no es elevada, y los estudios epidemiológicos lo sitúan en no más del 2% en consumo de alguna vez en la vida. Aunque se está poniendo el foco cada vez más en este tipo de sustancias, todavía hay encuestas nacionales de drogas que no incluyen a los cannabinoides sintéticos, o que lo hacen en grupo junto con las nuevas sustancias psicoactivas, por lo que es difícil hacer una comparativa entre países en el consumo de estas sustancias. Además, los estudios epidemiológicos difieren entre sí en cuanto a metodología y muestra, por lo que es complicado establecer datos sólidos. Sin embargo, la realidad es que estas sustancias son consumidas por distintas subpoblaciones, más por hombres que mujeres, y con unas motivaciones de uso que hacen que esta droga afecte de manera más específica a estas personas, por lo que no deben considerarse sustancias con poco impacto en la sociedad, ya que además suelen consumirla adolescentes y adultos jóvenes como ocurre con las nuevas sustancias psicoactivas.

Por último, este trabajo sugiere que nos encontramos en un periodo en el que estas sustancias son todavía relativamente novedosas. Es posible que el verdadero impacto de los cannabinoides sintéticos se vea en los próximos años, o que la rápida proliferación de estas sustancias no sea sino un indicador más de que se trata de una droga de moda. Lo que si es cierto es que todavía queda mucho que conocer sobre los cannabinoides sintéticos.



Limitaciones

La relativa novedad de estas sustancias como drogas de abuso es la causa de que no exista un gran número de artículos en la literatura científica sobre cannabinoides sintéticos. Por tanto, esta escasez de estudios puede limitar este artículo, sobre todo en el apartado epidemiológico, ya que no son muchos organismos los que añaden preguntas sobre cannabinoides sintéticos en sus encuestas, complicando así la comprensión del consumo de estas sustancias. En el futuro, existirán más estudios que se aproximarán más todavía a delimitar los efectos en el organismo, la epidemiología y los factores de riesgo en el consumo de estas sustancias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alves, V. L., Gonçalves, J. L., Aguiar, J., Teixeira, H. M., & Câmara, J. S. (2020). The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review. *Critical Reviews in Toxicology*, 50(5), 359-382. <https://doi.org/10.1080/10408444.2020.1762539>
- Buelga, S., Ravenna, M., Musitu, G., & Lila, M.S. (2006). Epidemiology and psychosocial risk factors associated with adolescents' drug consumption. In S. Jackson & L. Goossens (Eds.), *Handbook of Adolescent Development*. Hove: Psychology Press.
- Castaneto, M. S., Gorelick, D. A., Desrosiers, N. A., Hartman, R. L., Pirard, S., & Huestis, M. A. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and alcohol dependence*, 144, 12-41. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2014.08.005>
- Cohen, K., Rosenzweig, S., Rosca, P., Pinhasov, A., Weizman, A., & Weinstein, A. (2020). Personality traits and psychotic proneness among chronic synthetic cannabinoid users. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 355. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00355>
- Cooper, Z. D. (2016). Adverse effects of synthetic cannabinoids: management of acute toxicity and withdrawal. *Current psychiatry reports*, 18(5), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0694-1>
- Craft, S., Ferris, J. A., Barratt, M. J., Maier, L. J., Lynskey, M. T., Winstock, A. R., et al. (2021). Clinical withdrawal symptom profile of synthetic cannabinoid receptor agonists and comparison of effects with high potency cannabis. *Psychopharmacology*, 239(5), 1349-1357. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05945-1>
- Darke, S., Banister, S., Farrell, M., Dufloy, J., & Lappin, J. (2021). 'Synthetic cannabis': A dangerous misnomer. *International Journal of Drug Policy*, 98, 103396. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2021.103396>
- Darke, S., Dufloy, J., Farrell, M., Peacock, A., & Lappin, J. (2020). Characteristics and circumstances of synthetic cannabinoid-related death. *Clinical toxicology*, 58(5), 368-374. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1647344>
- Di Forti, M., Iyegbe, C., Sallis, H., Kolliahou, A., Falcone, M. A., Paparelli, A. et al. (2012). Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biological psychiatry*, 72(10),



- 811-816. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.020>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2021), Synthetic cannabinoids in Europe – a review. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction and Europol (2019). *European Union Drug Markets Report*. Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Fantegrossi, W. E., Wilson, C. D., & Berquist, M. D. (2018). Pro-psychotic effects of synthetic cannabinoids: interactions with central dopamine, serotonin, and glutamate systems. *Drug metabolism reviews*, 50(1), 65-73. <https://doi.org/10.1080/03602532.2018.1428343>
- Fattore, L., Cossu, G., Martellotta, C. M., & Fratta, W. (2001). Intravenous self-administration of the cannabinoid CBI receptor agonist WIN 55,212-2 in rats. *Psychopharmacology*, 156(4), 410-416. <https://doi.org/10.1007/s002130100734>
- Ford, B. M., Tai, S., Fantegrossi, W. E., & Prather, P. L. (2017). Synthetic pot: not your grandfather's marijuana. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(3), 257-276. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.003>
- Giorgetti, A., Busardò, F. P., Tittarelli, R., Auwärter, V., & Giorgetti, R. (2020). Post-mortem toxicology: a systematic review of death cases involving synthetic cannabinoid receptor agonists. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 464. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00464>
- Grace, S., Lloyd, C., & Perry, A. (2020). The spice trail: transitions in synthetic cannabinoid receptor agonists (SCRAs) use in English prisons and on release. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 27(4), 271-281. <https://doi.org/10.1080/09687637.2019.1684878>
- Gunderson, E. W., Haughey, H. M., Ait Daoud, N., Joshi, A. S., & Hart, C. L. (2012). "Spice" and "K2" herbal highs: a case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *The American journal on addictions*, 21(4), 320-326. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.00240.x>
- Hobbs, M., Kalk, N. J., Morrison, P. D., & Stone, J. M. (2018). Spicing it up-synthetic cannabinoid receptor agonists and psychosis-a systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 28(12), 1289-1304. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.004>
- Isorna, M. & Arias, F. (2022). Una aproximación al panorama actual de las nuevas formas de consumo de drogas. *Adicciones*, 34(1), 3-12. <https://doi.org/10.20882/adicciones.1787>
- Jackson, M. A., Brown, A. L., Johnston, J., Clancy, R., McGregor, I., Bruno, R., et al. (2021). The use and effects of synthetic cannabinoid receptor agonists by New South Wales cannabis treatment clients. *Journal of cannabis research*, 3(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00091-z>
- Le Boisselier, R., Alexandre, J., Lelong-Boulouard, V., & Debruyne, D. (2017). Focus on cannabinoids and synthetic



- cannabinoids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 220-229. <https://doi.org/10.1002/cpt.563>
- Loeffler, G., Delaney, E., & Hann, M. (2016). International trends in spice use: prevalence, motivation for use, relationship to other substances, and perception of use and safety for synthetic cannabinoids. *Brain research bulletin*, 126, 8-28. <https://doi.org/10.1016/j.brainres-bull.2016.04.013>
- Mechoulam, R., & Carlini, E. A. (1978). Toward drugs derived from cannabis. *Naturwissenschaften*, 65(4), 174-179. <https://doi.org/10.1007/BF00450585>
- Mensen, V. T., Vreeker, A., Nordgren, J., Atkinson, A., de la Torre, R., Farré, M., et al. (2019). Psychopathological symptoms associated with synthetic cannabinoid use: a comparison with natural cannabis. *Psychopharmacology*, 236(9), 2677-2685. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05238-8>
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2020). Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2022). Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2021). *Encuesta estatal sobre uso de drogas en estudiantes de Enseñanzas Secundarias*. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. (2021). *Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2021). Informe Europeo sobre Drogas 2021: Tendencias y novedades. Oficina de publicaciones de la Unión Europea. Luxemburgo.
- Ossato, A., Uccelli, L., Bilel, S., Canazza, I., Di Domenico, G., Pasquali, et al. (2017). Psychostimulant effect of the synthetic cannabinoid JWH-018 and AKB48: behavioral, neurochemical, and dopamine transporter scan imaging studies in mice. *Frontiers in psychiatry*, 8(4), 1-13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00130>
- Spaderna, M., Addy, P. H., & D'Souza, D. C. (2013). Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology*, 228(4), 525-540. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3188-4>
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2021). *World Drug Report. Drug Market Trends. Cannabis and Opioids*. United Nations Publications.
- United Nations Office on Drugs and Crime. (2013). *New Psychoactive Substances*. United Nations Publications. <https://doi.org/10.18356/63cb327d-en>
- Pacher, P., Steffens, S., Haskó, G., Schindler, T. H., & Kunos, G. (2018). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nature Reviews Cardiology*, 15(3), 151-166. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.130>
- Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Pérez-Acevedo, A. P., Hladun, O., Torres-Moreno, M. C.,



- Muga, R., et al. (2018). Cannabinoids: from pot to lab. *International journal of medical sciences*, 15(12), 1286. <https://doi.org/10.7150/ijms.27087>
- Shafi, A., Berry, A. J., Sumnall, H., Wood, D. M., & Tracy, D. K. (2020). New psychoactive substances: A review and updates. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 10. <https://doi.org/10.1177/2045125320967197>
- Sutherland, R., Peacock, A., Whittaker, E., Roxburgh, A., Lenton, S., Matthews, A., et al., (2016). New psychoactive substance use among regular psychostimulant users in Australia, 2010–2015. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.01.024>
- 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*, 54(1), 1-13. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1110590>
- Takematsu, M., Hoffman, R. S., Nelson, L. S., Schechter, J. M., Moran, J. H., & Wiener, S. W. (2014). A case of acute cerebral ischemia following inhalation of a synthetic cannabinoid. *Clinical Toxicology*, 52(9), 973-975. <https://doi.org/10.3109/15563650.2014.958614>
- Tettey, J. N., Crean, C., Rodrigues, J., Yap, T. A., Lim, J. L. et al., (2021). United Nations Office on Drugs and Crime: recommended methods for the identification and analysis of synthetic cannabinoid receptor agonists in seized materials. *Forensic science international: Synergy*, 69(3). <https://doi.org/10.1016/j.fsisyn.2020.11.003>
- Tournebize, J., Gibaja, V., & Kahn, J. P. (2017). Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Substance abuse*, 38(3), 344-366. <https://doi.org/10.1080/08897077.2016.1219438>
- Van Amsterdam, J., Brunt, T., & Van den Brink, W. (2015). The adverse health effects of synthetic cannabinoids with emphasis on psychosis-like effects. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 254-263. <https://doi.org/10.1177/0269881114565142>
- Van Hout, M. C., Benschop, A., Bujalski, M., Dąbrowska, K., Demetrovics, Z., Felvinczi, et al. (2018). Health and social problems associated with recent novel psychoactive substance (NPS) use amongst marginalised, nightlife and online users in six European countries. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 16(2), 480-495. <https://doi.org/10.1007/s11469-017-9824-1>
- Winstock, A. R., & Barratt, M. J. (2013). Synthetic cannabis: a comparison of patterns of use and effect profile with natural cannabis in a large global sample. *Drug and alcohol dependence*, 131(1-2), 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.12.011>
- Winstock, A., Davies, E., Gilchrist, G., Zhuparris, A. J. F., Maier, L., & Barratt, M. (2020). Global Drug Survey Special Edition on Covid-19. *Key Findings Report: Executive Summary*.
- Winstock, A. R., Maier, L. J., Zhuparris, A., Davies, E., Puljevic, C., Kuypers, K., et al. (2021). Global Drug Survey (GDS) 2021 Key Findings Report.



Wohlfarth, A., Scheidweiler, K. B., Castaneto, M., Gandhi, A. S., Desrosiers, N. A., Klette, et al. (2015). Urinary prevalence, metabolite detection rates, temporal patterns and evaluation of suitable LC-MS/MS targets to document synthetic cannabinoid intake in US military urine specimens. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 53(3), 423-434. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0612>