

VALORACIÓN FORENSE DE LA INTOXICACIÓN POR MEFEDRONA: MODELO PARA EL ANÁLISIS DE LA VIOLENCIA BASADO EN UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Ricardo Paniagua Izquierdo¹

Máster en Psicología Clínica, Legal y Forense

Víctor Dujo López

Psicólogo forense en el ámbito privado. España.

Doctorando en Psicología forense. Departamento de Personalidad, Evaluación y Psicología Clínica.

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

La mefedrona (4-metilmecatinona) es una droga de diseño con efectos psicoestimulantes y psicotomiméticos que puede generar alteraciones psicóticas donde se incrementa el riesgo de agresiones. Al no ser un compuesto detectable en pruebas toxicológicas convencionales, se dificulta el diagnóstico de la intoxicación. Luego, este artículo tiene como objeto comprender los fundamentos y la etiopatogenia del comportamiento agresivo bajo la intoxicación por mefedrona o sustancias análogas. Para ello se ha realizado una revisión sistemática en cinco bases de datos que ha generado un cuerpo de 38 artículos. Mediante un análisis clúster de los resultados, se plantea un modelo que contempla tres fases en la intoxicación y la abstinencia aguda. Secundariamente, se observa un continuo en la expresión sindrómica de la intoxicación con respecto al síndrome del delirium agitado. Esto posibilita una perspectiva holística de los efectos de la mefedrona desde su manifestación más leve hasta la más severa. La secuenciación temporal puede facilitar una valoración en términos de imputabilidad, además de determinar los principales factores de riesgo útiles en la práctica pericial forense.

PALABRAS CLAVE: *mefedrona, catinonas, agresión, imputabilidad, delirium agitado.*

Abstract

Mephedrone (4-methylmethcathinone) is a designer drug with psychostimulant and psychotomimetic effects that can generate psychotic alterations where the risk of aggression is increased. As it is not a detectable compound in conventional toxicological tests, it makes the diagnosis of intoxication difficult. Then, this article aims to understand the bases and etiopathogenesis of aggressive behavior under intoxication by mephedrone or analogous substances. For this purpose, a systematic review has been carried out in five databases that have generated a body of 38 articles. Using a cluster analysis of the results, is proposed a model that contemplates three phases in intoxication and acute withdrawal. Secondly, a continuum in the syndromic expression of intoxication with respect to pathognomonic features of the agitated delirium is observed. This makes possible a holistic perspective of the effects of mephedrone from its slightest manifestation to the most severe. The temporal sequencing can facilitate an assessment in terms of criminal capacity, in addition to determining the main risk factors useful in forensic practice.

KEYWORDS: *mephedrone, cathinones, aggression, criminal capacity, excited delirium.*

¹ Citar este artículo como: Paniagua, R. y Dujo, V. (2019). Valoración forense de la intoxicación por mefedrona: modelo para el análisis de la violencia basado en una revisión sistemática. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, 19, 154-176. doi:

¹ Correspondencia: Ricardo Paniagua Izquierdo.

Correo electrónico: ricardo.izquierdo.95@gmail.com

Fecha de recepción del artículo: 26-03-2019

Fecha de aceptación del artículo: 26-05-2019

Introducción

La mefedrona (4-metilmecatinona o 4-MMC) es una β -cetoanfetamina sintética con efectos similares a la cocaína y a las anfetaminas. Es un derivado de la catinona, la cual procede del arbusto africano *Catha edulis*. Según la Organización Mundial de la Salud (WHO), la síntesis fue descrita por Saem de Burnaga Sánchez en 1929, no así nunca ha presentado un fin específico en la industria cosmética, agrícola o de investigación química, cuyo uso es únicamente recreativo. Se presenta a modo de sal, como hidrocloreto de mefedrona, siendo un polvo amarillento o blanquecino (WHO, 2014). Las variables asociadas al consumo generan dudas sobre el papel modulador que tiene en las conductas agresivas, en parte debido a que es una sustancia que no se detecta en las pruebas toxicológicas convencionales (Aromatario, 2012). Por otro lado, el nexo entre droga-delito resulta complejo y es modulado por las características idiosincrásicas de la sustancia, del individuo y otros factores contextuales (Esbec y Echeburúa, 2016). Como afirman estos autores, dado que ninguna sustancia es criminógena por sí misma, el objetivo del presente artículo es analizar los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de la expresión de comportamientos agresivos modulados por los efectos de la mefedrona. Y, secundariamente, plantear un modelo secuenciado que exponga los mecanismos etiopatogénicos de la agresividad con base en una valoración forense.

Con el propósito de obtener una perspectiva holística de esta sustancia, a continuación, se describen los principales fenómenos fisiopatológicos asociados a la intoxicación por mefedrona. Pese a la gran variedad estructural de las catinonas sintéticas, se observa homogeneidad en sus mecanismos neurobiológicos (WHO, 2014), cuya farmacodinamia se centra en la desregulación de los sistemas monoaminérgicos (German, Fleckenstein et al., 2014). Revisiones más recientes afirman que las catinonas sintéticas no mantienen grandes diferencias en sus propiedades farmacocinéticas y tóxicas (Calinski et al., 2019).

La farmacodinamia de la mefedrona se basa en tres mecanismos de acción. En primer lugar, la 4-MMC bloquea el transportador de dopamina (DAT) y de serotonina (SERT), inhibiendo su recaptación y actuando como un compuesto simpaticomimético sobre la recaptación de norepinefrina (NE) en sendos receptores (NET). Simultáneamente, revierte el proceso y favorece la salida de monoaminas y la entrada de catinonas al citosol. En segundo lugar, las monoaminas se almacenan en vesículas gracias a los transportadores vesiculares de monoaminas de tipo 2 (VMAT2). La mefedrona invierte el flujo de estas proteínas y libera las monoaminas al citoplasma (German, Fleckenstein et al., 2014). Y, en tercer lugar, actúa como un inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (Green et al., 2014). Estos procesos de hiperactivación fisiológica conllevan mecanismos neurotóxicos, ya que se han observado déficits prolongados en el sistema serotoninérgico agravados por condiciones de hipertermia (Hadlock et al., 2011 y Pantano et al., 2017). Inherentemente, la mefedrona aumenta la temperatura corporal 2°C con 30 mg/Kg, dosis tóxica (Hollander et al., 2013). Estos resultados son congruentes a los de Baumann et al. (2013) y Martínez-Clemente et al. (2012), donde se observa una mayor liberación de serotonina (5-HT) frente a dopamina (DA), con un mecanismo mixto y no selectivo para DAT y NET. Otros estudios se centran en la citotoxicidad por estrés oxidativo, ya que la oxidación de monoaminas genera especies reactivas de oxígeno que promueven procesos excitotóxicos (German, Hoonakker et al., 2014).

En lo referente al riesgo de dependencia de la mefedrona, los estudios *in vivo* demuestran un patrón similar al de otras drogas de abuso en los sistemas de recompensa (Felice et al., 2014). Es más, los experimentos conductuales también reafirman el potencial de abuso. Suyama et al. (2019) emplearon el paradigma de la autoestimulación eléctrica intracraneal, cuyos resultados son significativos. Hadlock et al. (2011) observaron que animales entrenados con autoadministración de mefedrona no muestran diferencias con respecto a la metanfetamina. Por último, el condicionamiento de preferencia de lugar también arroja resultados significativos respecto al potencial adictivo (Karlsson et al., 2014). De manera análoga, la tasa de respuestas produce unos efectos reforzadores distintos entre

el primer y último ensayo, cuyo gradiente resulta apreciable estadísticamente a partir del día 14 (Suyama et al., 2019), lo que sugiere que el organismo genera tolerancia a los efectos de la mefedrona. En resumen, el análisis de los experimentos *in vivo* y comportamentales proporciona evidencia empírica para sugerir que la exposición repetida a mefedrona genera efectos de tolerancia y dependencia, tal y como afirman los consumidores (WHO, 2014). Pese a ello, se destaca la necesidad común de estudios clínicos y longitudinales en humanos.

Con respecto a las consecuencias psicofisiológicas, conviene realizar un rápido recorrido de los principales sistemas cerebrales implicados en la intoxicación. German, Hoonakker et al. (2014) observaron que la mefedrona (dosis ≥ 5 mg/Kg) altera la regulación de neurotensina en los núcleos basales, la sustancia negra y regiones límbicas (*core* del núcleo accumbens), lo que podría explicar los efectos psicomotrices y reforzantes. Gołembiowska et al. (2016), mediante análisis *in vivo*, estudiaron la liberación de DA y 5-HT en diversas regiones encefálicas con una dosis constante de 4-MMC (20 mg/kg). Se observaron alteraciones significativas en el cuerpo estriado (DA: 1300%, 5-HT: 9000%), núcleo accumbens (DA: 300%, 5-HT: 550%) y corteza prefrontal (DA: 300%, 5-HT: 6500%). La estimulación mesolímbica y mesocortical guarda relación con procesos emocionales, psicomotrices e incluso psicóticos. Por otro lado, el incremento de 5-HT excita los receptores 5-HT_{2A} de las células piramidales corticales, liberando glutamato. En consecuencia, estimula los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y AMPA (glutamatérgicos) activando las vías excitatorias proyectadas hacia el área tegmental ventral (ATV) y los núcleos del rafe. Este mecanismo parece estar implicado en las propiedades alucinatorias y adictivas de las catinonas. Un estudio de la afectación al hipocampo sugiere que, pese a que no se observen alteraciones significativas en los niveles de monoaminas, sí pueden darse disfunciones el rendimiento de la memoria operativa, hecho apreciable en humanos (Hollander et al., 2013). Estos resultados sugieren que la mefedrona puede alterar la función cognitiva pese a la ausencia de indicadores neuroquímicos.

En materia de los aspectos relacionados con el consumo, la WHO (2014) indica, según informes de consumidores, que la mefedrona se administra principalmente por vía nasal esnifada u oral encapsulada o disuelta. También se han descrito inyecciones intravenosas e intramusculares o administración rectal. El pico de los efectos aparece a los 30 minutos tras la administración nasal, prolongándose una hora; mientras que la vía oral produce efectos tras 15-45 minutos durante 2-3 horas. Es común que los consumidores usen varias vías en la misma sesión para prolongar los efectos. Freeman et al. (2012) destacan un intenso deseo de consumo tras la toma, especialmente ligado a la conducta impulsiva. Esto se relaciona con la duración de la sesión, ya que el 80% de consumieron más de lo inicialmente previsto.

La revisión sistemática de Karila et al. (2016) analiza un total de 71 artículos con el objetivo de estudiar los efectos de la mefedrona en humanos. Los efectos deseados incluyen elevados estados anímicos, sentimientos intensos, euforia, mayor autoconfianza, taquipsiquia, excitación motora, disminución de la percepción del cansancio, hambre y sed, aumento del estado de alerta, empatía, desinhibición y aceleración, verborrea, empatía o sentimientos de cercanía y aumento del deseo sexual. Los efectos adversos están asociados generalmente a dosis elevadas o a un uso prolongado, en los cuales destacan taquicardia, palpitaciones, dolor de pecho, hipertensión, náuseas, cefalea, visión anormal, midriasis, bruxismo, rabdomiólisis, fallo renal, aumento de la temperatura corporal e irritación nasal. El Centro de Control de Enfermedades (CDC, 2011) añade temblores y estereotipias, así como denotan que, de 35 ingresos hospitalarios analizados, el 91% presentó síntomas neurológicos, 77% síntomas cardiovasculares y un 49% alteraciones psicológicas. Dado que esta sustancia se consume en contextos sexuales, uno de los riesgos asociados son las infecciones de transmisión sexual (ITS).

Dentro de las complicaciones psiquiátricas y otras conductas disfuncionales, se puede observar agitación, ansiedad, disforia, depresión, insomnio, alucinaciones, paranoia, alteraciones cognitivas, delirios, comportamiento agresivo, ideación y consumación suicida. La sintomatología psicótica aparece especialmente tras dosis elevadas en cuyo riesgo parece estar implicado una vulnerabilidad

biológica (Karila et al., 2016) junto a disfunciones dopaminérgicas y serotoninérgicas (Barrio et al., 2016). El análisis de 348 casos de urgencias relacionados con sintomatología psicótica y consumo revelaron la presencia MDPV (27,3%), anfetamina (14,7%), mefedrona (5,7%) y metedrona (3,3%). Es decir, el 51% de los casos de psicosis inducida por sustancias mantienen relación con estimulantes anfetamínicos (Vallersnes et al., 2016). Es más, en las regiones donde la ingesta de *Catha edulis* es una práctica socialmente aceptada, la prevalencia síntomas psicóticos es mayor con un inicio más temprano, siendo la vivencia de eventos traumáticos un factor de riesgo (Odenwald, 2005).

Un estudio de 35 ingresados en las urgencias hospitalarias de Michigan (CDC, 2011) por consumo de mefedrona refleja que los principales síntomas son agitación (66%), taquicardia (63%) y delirios/alucinaciones (40%); 17 pacientes fueron hospitalizados y uno falleció. Algunos fueron violentos y seis de ellos presentaron ideación suicida relacionada con el consumo. Ross y Goldberg (2011) añaden que debido a la elevada activación simpaticomimética existen casos de automutilación y tendencia homicida como expresiones de la conducta agresiva. James et al. (2010) también observaron que la mefedrona puede generar sintomatología psicótica y/o comportamiento agresivo. Otros rasgos clínicos de la psicosis anfetamínica son una predominante ideación paranoide persecutoria y alucinaciones de parásitos bajo la piel (formicación) que pueden generar excoriación. (APA, 2013).

La prevalencia de consumo de mefedrona en España, según el informe del Observatorio Español sobre las Drogas y las Adicciones (OEDA, 2019) es del 0,1% en 2017 (en el año 2011 era de 0,4%), siendo del 0,0% en los últimos 12 meses. La edad media de inicio de consumo es de 23,3 años. En comparación, la prevalencia de mefedrona es baja con respecto a la cocaína (10%), anfetamina (4%), MDMA (3,6%) y metanfetamina (1,2%). Estos datos expresan que el consumo está decreciendo. Sin embargo, debe considerarse que los consumidores de 4-MMC presentan algunas características idiosincrásicas asociadas al *Chemsex*, cuya complejidad no permite que una encuesta a escala nacional le sea representativa.

El Plan Nacional sobre el SIDA (PNS, 2019) define el *Chemsex* como el uso intencionado de drogas estimulantes para mantener relaciones sexuales por un período de tiempo largo (desde horas a varios días), generalmente entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH). Es un fenómeno dinámico, pero existe una constante en el consumo de mefedrona, metanfetamina, cocaína, y GHB (ácido γ -hidroxibutírico). La combinación de estas sustancias produce una potente desinhibición y aumento del deseo sexual. El policonsumo es habitual, e incluso existe una reincidencia en la administración parenteral (*slamming*), sin embargo, es una práctica minoritaria. El análisis sociodemográfico (n=486) de Zaro et al. (2016) destaca que el perfil característico de un usuario de *Chemsex* es el de un varón homosexual entre 25 y 45 años con estudios superiores, empleado y sin mantener una relación afectiva, residente en una gran urbe. La mitad de los encuestados afirman estar motivados por razones de malestar psicológico y/o emocional; el 9,9% afirma tomar antidepresivos y el 9,7% ansiolíticos. Las sustancias más utilizadas fueron *poppers* (85,2%), GHB (70,8%), inhibidores de la fosfodiesterasa (70,4%), alcohol (69,1%), cocaína (63,2%), éxtasis (60,9%), mefedrona (56,0%), metanfetamina (41,6%), ketamina (39,5%), LSD (7,0%), setas (3,7%) y heroína (1,0%). En lo referente a la salud, el 68% afirma haber padecido alguna ITS en el último año, así como el 48,1% presentan VIH y el 10,9% hepatitis C.

La mefedrona como 4-metilmecatinoína es una sustancia bajo control fiscal a nivel internacional. En los Estados Unidos de América, la Administración para el Control de Drogas (DEA, 2020) sitúa a las catinonas sintéticas en el Listado I, esto implica que tienen un alto potencial de abuso y no presentan uso medicinal. En julio de 2012, el gobierno americano incluyó la mefedrona y la MDPV en el Listado I del SDAPA (*Synthetic Drug Abuse Prevention Act*). El 2 de diciembre de 2010, la Unión Europea, mediante la Decisión 2010/759/UE, somete la sustancia 4-metilmecatinoína (mefedrona) a las medidas de control y sanciones penales previstas en la legislación del Convenio de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 (Diario de la Unión Europea L322 p. 44-45, del 8 de diciembre de 2010). Tal Decisión entra en vigor en España el 3 de febrero de 2011 mediante la Orden

SPI/201/2011, publicado en el BOE núm. 34 del 9 de febrero de 2011 (páginas 13595 a 13596) mediante la inclusión de la 4-metilmecatinona en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977 del 6 de octubre. Sin embargo, la 3-metilmecatinona (3-MMC) u otros análogos de la mefedrona no están fiscalizados, luego pueden ser adquiridos fácilmente por internet. Existen casos documentados de dependencia a 3-MMC con finales fatales (Molins et al., 2019). Esta sustancia presenta una inhibición de 5 a 10 veces mayor por DAT frente a la 4-MMC, con un mayor efecto estimulante (Luethi et al., 2018). También existen descripciones de intoxicaciones por flefedrona o 4-fluorometcatinona (4-FMC) con rasgos psicóticos, agresividad e ideación suicida (Thornton y Gerona, 2012). De cara al narcotráfico, estas sustancias sufren modificaciones estructurales que les permiten sortear el marco legislativo. En consecuencia, el estudio de las catinonas sintéticas como sustancias de abuso conlleva la dificultad asociada de su constante alteración química de cara a eludir el sistema legal.

Metodología

El procedimiento de la presente revisión sistemática de la evidencia científica sobre el papel modulador de la mefedrona en conductas agresivas ha empleado la metodología propuesta por Perestelo-Pérez (2013). Con el propósito de que el análisis pueda ser replicable, han sido definidos, previo a la búsqueda bibliográfica, los criterios de inclusión y exclusión mediante el formato PICOS (participantes, intervención, comparaciones, resultados y diseño del estudio). El objetivo principal es analizar cómo la mefedrona (o sustancias análogas) puede modular las respuestas agresivas y qué bases subyacen a esta dinámica. Una vez analizados los artículos y extraído las principales conclusiones, la información ha sido segregada en apartados con el fin de permitir la recopilación de todos los efectos y mecanismos de la sustancia. Dado que el conjunto de alteraciones guarda semejanzas por sus características comportamentales, estas han sido agrupadas bajo un análisis de tipo Clúster. Una vez definidos los dominios se han establecido las relaciones funcionales y temporales que han generado el modelo explicativo sobre la etiopatogenia de la agresión mediada por mefedrona y análogos.

La estrategia de búsqueda bibliográfica se ha realizado en cinco bases de datos científicas: MEDLINE, PubMed, PsycARTICLES, PsycINFO y Psycodoc. No hubo criterios temporales debido a la recencia de la sustancia. Fueron seleccionados aquellos artículos evaluados por expertos y escritos en lengua inglesa. Las variables de búsqueda han sido “*mephedrone*”, “*methylmethcathinone*” y “*cathinone*” en conjunción con “*aggression*”, “*aggressive*”, “*assault*”, “*violent*” y “*violence*” a texto completo, generando un total de 525 resultados. La eliminación de duplicados ha dejado 212 artículos para ser examinados. Tras la lectura del título y resumen se han excluido 157, principalmente debido a que se centraban en toxicología forense u otras sustancias o bien hablan de patologías médicas no vinculadas al constructo. El primer cribado dejó un total de 55 artículos para ser analizados a texto completo. Han sido seleccionados aquellos que dilucidaban la relación que guarda la mefedrona con los comportamientos agresivos, generando un listado de 36 artículos. Finalmente, y mediante referencias bibliográficas de los artículos incluidos, fue añadido un informe de las Naciones Unidas sobre Drogas y Crimen (UNODC) y un documento técnico de abordaje de la salud mental en usuarios de *Chemsex* (Curto et al., 2020). Luego, la presente revisión sistemática cuenta con un cuerpo de 38 artículos.

La formulación de la revisión sigue el formato PICOS como protocolo que fundamenta los criterios de inclusión y exclusión. Fueron seleccionados aquellos artículos cuya población son personas adultas (mayores de 18 años), de ambos sexos, sin delimitaciones geográficas, que presenten consumo de mefedrona (4-MMC) o de 3-metilmecatinona. La intervención, de tipo psicológica o neuropsicológica, en su mayoría observacional, debe estudiar los efectos de la 4-MMC o 3-MMC sobre la conducta agresiva, así como también pueda permitir un marco comparativo con otras sustancias de abuso similares. Los resultados fueron seleccionados en virtud de la relación que mantienen con los comportamientos agresivos o los constructos psicológicos que fundamentan tal conducta, así como con

las alteraciones psicopatológicas relacionadas. Dada la escasez de artículos que relacionan ambas variables, la selección de los resultados se basó en la presencia del nexo sin ser muy rigurosa. Esto es, se incluyen aquellos que sobrepasan la nominación del efecto y se centran en la explicación de la interacción o, al menos, refieren factores etiológicos. Fueron incluidos estudios experimentales, observacionales, de casos, revisiones sistemáticas y bibliográficas e informes oficiales.

El protocolo seguido para la minimización de sesgos y errores en revisiones sistemáticas es el propuesto por Perestelo-Pérez (2013). La herramienta AMSTAR-2 (Shea et al., 2017) realiza una evaluación integral de las revisiones sistemáticas cualitativas de estudios no aleatorizados con el objetivo de analizar los principales sesgos en su elaboración. Para ello contempla 16 dominios, los cuales han fundamentado la minimización de los errores metodológicos. Las limitaciones de este artículo se centran en la naturaleza de la investigación con estupefacientes sobre la conducta agresiva en humanos. Esto implica que la información recopilada es obtenida mediante métodos observacionales sin la rigurosidad de los ensayos aleatorizados y, por ende, sin una homogeneidad metodológica que permita someter a análisis estadísticos los escasos resultados cuantitativos. Es por ello que se ofrece una aproximación teórica y cualitativa en lugar de una síntesis meta-analítica de índole cuantitativa.

Resultados

Efectos agudos y subagudos en la esfera cognitiva, psicopatológica y conductual

Según la revisión sistemática (n=104) de Brennan y Van Hout (2012) los principales efectos deseados del consumo de mefedrona son empatógenos, entactógenos, euforia, estimulación del habla, aumento de energía, impulsividad e incremento del deseo sexual; además de cercanía con los demás, sociabilidad, experiencias sensoriales (Loeffler et al., 2012), estimulación mental, apertura, desinhibición (Paillet-Loilier et al., 2014) mayor concentración y supresión del sueño y apetito (Simmons et al., 2019). Los consumidores califican los efectos como más discretos y socialmente aceptados (Brennan y Van Hout, 2012). Sin embargo, el 56% de encuestados (n=205) afirma haber experimentado efectos adversos (Capriola, 2013). Destacan ataques de pánico, ansiedad, agitación, paranoia, alucinaciones, psicosis, conducta agresiva y/o violenta, *delirium* agitado, conducta autolesiva, automutilaciones, ideación suicida, pérdida de memoria, insomnio, anorexia, depresión (Ross, Reisfield et al., 2012), alucinaciones hipnagógicas (Valente et al., 2014), dificultades de concentración, temblores, cefalea (Loeffler et al., 2012), mioclonías, taquicardia, diaforesis y midriasis (Paillet-Loilier et al., 2014); llegando a perdurar hasta dos semanas (Rech et al., 2015). En ocasiones, el consumo de mefedrona se usa como un método de afrontamiento para aliviar dificultades emocionales. Las drogas psicoactivas generan fluctuaciones en los estados anímicos, las cuales pueden ser percibidas con angustia y generar estrés. La intensidad y gradiente de estos ciclos guarda relación con su potencial adictivo (Parrott, 2018), ya que se buscan los estados eufóricos cuando el nivel basal es hipotímico.

Freeman et al. (2012) analizaron los efectos agudos cognitivos y subjetivos de la mefedrona (n=20) bajo los efectos y una vez libres de esta. Los consumidores presentan mayores puntuaciones en escalas de depresión y sintomatología psicótica (en desorganización cognitiva e impulsividad, pero no en experiencias inusuales). El 80% de los casos consumió más de lo esperado, lo que pone en manifiesto una mayor impulsividad ligada al *craving*. El test *N-Back* (memoria operativa visuoespacial) reveló menos respuestas correctas bajo los efectos ($p < .001$), esto sugiere afectación a la memoria operativa. Los resultados del test *Trailmaking* reflejan mayor velocidad en usuarios intoxicados ($p=.05$), lo que implica un aumento significativo de la velocidad psicomotriz. Esto es, el rendimiento de la memoria operativa se ve alterado bajo los efectos de la mefedrona, ligado a una mayor impulsividad y activación psicomotriz. Estas disfunciones cognitivas pueden darse sin que se observen alteraciones significativas en los niveles de neurotransmisores (Paillet-Loilier et al., 2014).

Por otro lado, a nivel de base, Homman et al. (2018) estudiaron los efectos subagudos de la mefedrona en consumidores regulares (n=46) durante 9 días. No se encontraron diferencias significativas en contraste χ^2 con respecto al grupo control en la Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11, $p > .35$) ni en el Listado de Síntomas de Derogatis (SCL-90-R, $p > .87$). Pero sí hallaron significaciones en el estado anímico negativo ($p < .04$), alteraciones cognitivas ($p < .04$) y paranoia ($p < .03$) en consumidores, con especial acentuación en las primeras 48 horas, pero con continuidad en los 9 días. Los autores destacan que estos efectos pueden verse agravados por la privación de sueño e incrementados ante las covariaciones del policonsumo, el cual se da en el 94% de los consumidores de catinonas sintéticas (CDC, 2011).

López-Rodríguez y Viveros (2019) analizaron las interacciones de la mefedrona con otras drogas de abuso. El consumo de etanol concomitante a mefedrona potencia la DA en el núcleo accumbens e incrementa la impulsividad y actividad locomotriz, según modelos animales. El consumo de catinonas con cannabis incrementa la probabilidad de presentar alucinaciones, paranoia y sintomatología psicótica. La interacción de mefedrona con nicotina aumentan la ansiedad y la adicción a ambas sustancias, así como con la cocaína se incrementa el potencial adictivo y excitatorio. El policonsumo de mefedrona con anfetamina o metanfetamina intensifica la neurotoxicidad en los sistemas dopaminérgicos, así como la depleción de la 5-HT, aumentando el riesgo de suicidio (Oliver et al., 2019). También se observa que el contexto del consumo puede influir, dado que las propiedades privadas ofrecen una mayor percepción de seguridad, pero las sesiones son más duraderas y se consume cuantitativamente más, incrementando los riesgos asociados (O'Neill, 2017).

Comorbilidades psicopatológicas con el consumo de mefedrona

Zawilska y Wojcieszak (2013) observaron que el 30% (n=100) de los consumidores presentan los criterios DSM-IV necesarios para el diagnóstico de una adicción. Sin embargo, aunque no se dé una patología dual, pueden observarse otras comorbilidades. Martinotti et al. (2014) cotejaron la prevalencia de consumo entre un grupo de adultos sanos (n=2615) y una muestra psiquiátrica (n=206). Los resultados evidenciaron que el 0,3% de los jóvenes sanos consumen mefedrona frente al 0,5% de los pacientes ($p < .001$). La comorbilidad en los consumidores de nuevas sustancias de síntesis (NPS) es del 15,6% en trastornos depresivos, 14,8% trastorno bipolar, 9,3% desórdenes psicóticos, 8,9% ansiedad y 5,7% trastornos de la personalidad. Para comprender el impacto de las NPS sobre la salud mental, Bennett et al. (2017) realizaron una revisión transeccional prospectiva de 473 pacientes psiquiátricos, de los cuales 31 (6,6%) eran consumidores. Se observa una mayor tendencia a ser hombre (74,19% frente a 49,3% de no consumidores, $p < .05$). El 35,48% de los consumidores presenta historial forense (sentencias judiciales) a diferencia del 19,5% de los no consumidores ($p < .001$). También se observaron diferencias en los diagnósticos (CIE-10), siendo más comunes los relacionados al consumo de psicoactivos (CIE-10: F10-19, $p < .001$) con una prevalencia del 54,84% en consumidores y del 10,86% en no consumidores. El cuadro más común fue el trastorno psicótico inducido por sustancias (F19.5). En concordancia, se observa que el 35,48% de consumidores presentaba diagnósticos de trastornos psicóticos (CIE-10: F20-29) frente al 27,6% de no consumidores (no significativo).

En la revisión sistemática de Gray et al. (2016) se analizaron 14 estudios con el objetivo de encontrar los efectos de las nuevas sustancias de síntesis en personas con trastornos mentales. Observaron que el consumo de catinonas sintéticas en pacientes aumenta la sintomatología psicótica y las conductas bizarras (estereotipias, tendencia a desnudarse o correr). En algunos episodios psicóticos, el brote de los síntomas no presentó pródromos ni historial psiquiátrico previo, por lo que pueden considerarse como incipientes y novedosos en vez de la exacerbación de un síndrome subyacente. Otro aspecto para remarcar es la frecuente expresión de conductas agresivas y violentas que requieren medidas de restricción. Destacan que las drogas de diseño pueden provocar cambios en el comportamiento de las personas con trastornos mentales previos, pero la expresión de las conductas

erráticas y de agitación guardan más relación con la farmacodinamia del psicótrolo que con la patología subyacente. Curto et al. (2020) enfatizan que el riesgo de padecer trastornos ansioso-depresivos o por consumo de sustancias es, al menos, 1,5 veces más alto en HSH. Por lo que este colectivo resulta de mayor vulnerabilidad ante la expresión de psicopatologías cuando se da un consumo, siendo los eventos traumáticos factores precipitantes. Determinadas variables del consumo pueden repercutir en el comportamiento y la sintomatología. Dolengevich-Segal et al. (2016) analizan el caso de un varón de 25 años, consumidor de mefedrona por vía intravenosa (positivo a VIH y VHC) una vez a la semana (3-4 gramos) en contexto de *Chemsex*. Presentaba ideación paranoide (tuvo que armarse con un cuchillo), delirios de fornicación y alucinaciones. La administración parenteral intensifica la sintomatología psicopatológica y la pérdida de control, actuando como un factor de riesgo. Este caso es congruente con los resultados obtenidos por Van Hout y Bingham (2012), ya que observaron que los efectos de la paranoia se intensifican y prolongan ante consumo intravenoso.

Agresividad y violencia relacionada con el consumo de mefedrona

Bookman y Bennet (2017) analizaron las variables moduladoras de la mefedrona sobre la agresión mediante entrevistas semiestructuradas (n=12) y cuestionarios (n=67). Los resultados procuran determinar la correlación mefedrona/agresión para después dilucidar la dinámica. El 44% de los encuestados admitió sentirse agresivo (el 42% presentó conductas violentas), así como el 75% de los entrevistados en sendas variables. Según el test exacto de Fisher las diferencias no son significativas (agresividad p=.065 y violencia p=.057), por lo que la discordancia de los valores se considera efecto de la variabilidad de la muestra. No se observaron correlaciones entre agresión/violencia con respecto a género, edad y frecuencia de consumo según contraste χ^2 . Es decir, ninguna de estas variables parece influir en las respuestas agresivas o violentas. Tras ello, encuadraron la información cualitativa recopilada sobre el Modelo Tripartito de Goldstein (1985) para comprender la naturaleza de violencia. Este modelo contempla la relación empírica entre el uso de drogas y conductas criminales mediante tres dimensiones de la violencia: psicofarmacológica (efectos directos de la sustancia), económica-compulsiva (financiación del consumo) y la sistémica (inherente al narcotráfico). Pese a la independencia teórica de los dominios, pueden coexistir en base a la idiosincrasia de la sustancia. Los resultados sostienen, pese a las limitaciones asociadas a la escasa información, que existen reportes sobre robos y allanamientos en el aspecto económico-compulsivo en 7 de 12 individuos. La gravedad de los delitos tendía a incrementarse desde deudas y robos a familiares hasta allanamientos y robo con violencia y de vehículos. También reportan agresiones físicas bajo la intoxicación. (Brookman et al., 2016). Por otro lado, identificaron tres mecanismos psicofarmacológicos que precipitaban la violencia: paranoia (6 de 12), privación de sueño (10 de 12) y alucinaciones (especialmente de tipo sobrenatural o animal). Observaron afirmaciones anecdóticas donde la agresividad es mayor en la bajada de los efectos. En adición, al atender la violencia inducida por la farmacodinamia, además de aspectos contextuales, han de analizarse los efectos directos de la intoxicación, la neurotoxicidad por el uso prolongado y los efectos de la abstinencia inmediata (Liakoni et al., 2018).

James et al. (2010) describieron las características clínicas de la intoxicación por uso de psicoactivos mediante la información almacenada en TOXBASE. De las 188 consultas telefónicas sobre catinonas, 157 fueron sobre mefedrona (131 consumo único o con etanol). Los principales efectos registrados fueron por activación simpaticomimética: agresión (24%), ansiedad (15%), psicosis (14%), insomnio (4%), entre otros. La persistencia sintomática fue superior a 24 horas en el 45% de los casos y a 48 horas en el 30%. Sugieren que el uso de metcatinonas se asocia con un alto riesgo de psicosis dadas las alteraciones monoaminérgicas en regiones frontales. La conducta agresiva, así como las alucinaciones y la paranoia, son informadas con mayor frecuencia en episodios de consumo de mefedrona en comparación con otros cuadros de intoxicación anfetamínica (Spiller et al, 2011). En concordancia, el análisis fenomenológico empleado por Van Hout y Bingham (2012) mostró una

tendencia hacia la agresividad y beligerancia, con especial acentuación en estados de paranoia. Destacan el caso de un usuario que pretendía degollar a alguien que lo había desafiado y se abstuvo debido a la cercanía de un policía (Varón N.º 3, 30-35 años). Esta tendencia también se observa en agresión intrapersonal, dado que guarda relación con un incremento en impulsividad, paranoia y agresividad, especialmente ligados a las alucinaciones e ideaciones delirantes, que se agravan con el insomnio (Oliver et al., 2019). Estos autores describen el caso de un varón de 21 años, sin antecedentes psiquiátricos que, tras consumo de MDPV con comportamientos bizarros y psicóticos, se degolló delante de sus padres. Tras la intervención médica el joven sobrevivió, pero esa misma noche se disparó en la cabeza con un rifle. Este caso ilustra cómo las catinonas sintéticas pueden inducir una ideación agresiva de tipo suicida persistente, especialmente en el periodo de abstinencia. Los síntomas de la abstinencia de catinonas son similares a los observados en anfetaminas o cocaína: insomnio, depresión, pérdida de concentración, agresividad, letargia, y diferentes manifestaciones psicóticas (Valente et al., 2014). Por lo que, en los días posteriores, también pueden presentarse conductas violentas ligadas al consumo. En comparación, la mexedrona es un psicótropo con un perfil farmacológico semejante a la mefedrona. Roberts et al. (2017) analizaron las características clínicas de 11 pacientes de urgencias positivos a mexedrona. Todos eran varones de Inglaterra (\approx 30 años) y ninguno tenía conocimiento de haber consumido mexedrona (policonsumo en 9). La agitación fue el signo más común (10 de 11), 6 requirieron sedación y restricciones físicas por comportamiento agresivo (uno presentó magulladuras por los grilletes y otro intentaba morder al policía). 3 casos presentaron sintomatología psicótica con ideación sobrenatural o demoniaca, también paranoide (4 de 11). Todos sin historial psicótico previo.

A nivel epidemiológico, Liakoni et al. (2018) analizaron el tipo y frecuencia del psicoactivo presente en 103 casos de violencia interpersonal (83% violencia urbana, 14% violencia doméstica y 3% violencia sexual) en Suiza. El 79% de los agresores eran varones (policonsumo en el 63%). Las sustancias más comunes detectadas en orina fueron etanol (62%), cannabinoides (51%) y cocaína (22%) y heroína y anfetamina (7%). No se detectaron catinonas sintéticas, en parte debido a que las pruebas de toxicología por inmunoanálisis no presentaban sensibilidad hacia estos compuestos (un 10% de la violencia urbana no presentaba una sustancia específica). En lo referente a las agresiones sexuales facilitadas por drogas, la mefedrona no se incluye entre las sustancias más empleadas, frente al GHB, etanol y benzodiazepinas que son más comunes (UNODC, 2011). Sin embargo, dada su hidrosolubilidad y las dificultades de identificación, así como sus efectos desinhibitorios, eufóricos y sexuales, sí se puede considerar como una sustancia empleada por agresores sexuales de tipo depredador y oportunistas (Grela et al., 2018).

Síndrome del Delirium agitado (excited delirium)

Se han identificado más de 30 tipos de catinonas en los mercados ilícitos de drogas, existiendo suficiente literatura científica sobre cada una de ellas (Valente et al., 2014). Debido a que presentan diversas especificidades hacia los transportadores de monoaminas, los efectos suscitados pueden variar dentro de un mismo rango. Sin embargo, existen múltiples estudios que recogen un conjunto de síntomas idiosincrásico al consumo de psicoestimulantes, entre ellos catinonas sintéticas, que suscitan episodios de elevada agresividad. Esta afección recibe el nombre de *Delirium* agitado y fue descrito inicialmente por Luther Bell en 1849. Según la revisión de Mash (2016), los síntomas característicos incluyen conducta bizarra y agresiva, gritos, paranoia, pánico, violencia, fuerza física desproporcionada e hipertermia. El desorden puede fluctuar en severidad alternando entre rigidez y estupor, llegando a prolongarse de horas a días, pero con mayor intensidad en las primeras 4 horas en lo que a auto y heteroagresividad refiere (Imam et al., 2013). La mayoría de los profesionales reconocen que el cuadro representa un trastorno sindrómico más que una patología específica (Mash, 2016). El diagnóstico conlleva la dificultad asociada a la detección toxicológica de catinonas sintéticas (Benzer et al., 2013).

Murphy et al. (2013) describieron los efectos clínicos de la intoxicación por “sales de baño” (mefedrona, MDPV y metilona) sobre 409 casos. El 50,4% presentaron agitación e irritabilidad, el

26,7% delirios y alucinaciones y el 4,41% paranoia. Lusthof et al. (2011) analizaron la muerte de un hombre de 36 años con heridas autoinfligidas, agitación, psicosis y alucinaciones, tras consumo de mefedrona. Las heridas fueron significativas, pero no suficientes para explicar la defunción, luego se atribuye al trastorno neurológico inducido por altas dosis de mefedrona. La autopsia no reveló anomalías orgánicas. Benzer et al. (2013) describen el caso de un varón de 36 años con historial toxicofílico. Tras consumo de mefedrona presentó alucinaciones (animales y monstruos), ideación paranoide (alguien trataba de dañarle) y agitación (requiso de restricciones física). No existe tratamiento ni antídoto para la intoxicación aguda de catinonas, cuya única intervención se centra en soporte de síntomas y estabilización (Paillet-Loilier et al., 2014).

Determinados cuadros clínicos, como la psicosis o manía, pueden ser esclarecidos mediante la hipótesis hiperdopaminérgica. Algunos psicoactivos incrementan la concentración extracelular de dopamina generando efectos similares a dichos trastornos. Mash (2016) describe la etiopatogenia del *delirium* agitado, la cual está vinculada a la pérdida de función de los DAT y la depleción de dopamina. El bloqueo de los transportadores conlleva una inhibición en la recaptación y, por tanto, un aumento de la señalización. En el *delirium* agitado, los DAT (tipo D2) caen por debajo del rango homeostático normal y generan un desbordamiento de dopamina, incluso en sujetos sin historial toxicofílico, lo que termina generando el síndrome del *delirium* agitado. Según Martínez-Clemente et al. (2014) la temperatura ambiental parece tener un papel en los procesos que regulan la agresividad. La depleción de DA puede generar variaciones del síndrome neuroléptico maligno que, acompañado de hipertermia, rabdomiólisis y *delirium*, puede resultar mortal (Penders et al. 2012). El abuso de psicoestimulantes, el estrés extremo o psicopatologías subyacentes pueden actuar como factores de riesgo (Mash, 2016).

Suicidio y consumo de mefedrona

Elliott y Evans (2014) analizaron la relación de varios psicotrópicos con muertes en un periodo de tres años en el Reino Unido. La mefedrona estuvo presente en 106 casos (MDPV en 20, 4-FMC en 10 y 4-MEC en 28), con un total de 203 en NPS. Las catinonas presentaron una alta prevalencia en los análisis de los suicidios relacionados con drogas (41%) sin ser sobredosis. Especialmente en suicidios mecánicos (5% del total) y ahorcamientos (17% del total), siendo un porcentaje significativamente superior al de otras sustancias similares. Los autores destacan la alta prevalencia de las catinonas en los suicidios (41%) mientras que estas no suponen ni el 0,1% del total de casos investigados. Por otro lado, Schifano et al. (2012), analizaron los 128 casos de presuntas muertes asociados a la mefedrona documentados hasta la fecha. Observaron que esta se identificó en 90 investigaciones, de las cuales 62 fueron concluidas y analizadas. Destacan que 18 defunciones (29%) fueron por autolesiones, de las cuales 11 por ahorcamiento. En 8 ocasiones (13% del total) se identificó sólo mefedrona en el organismo. Oliver et al. (2019) añaden que las autolesiones son descritas como la segunda causa de muerte en consumidores de catinonas sintéticas. Estos datos sugieren que existe una relación empírica entre el consumo de mefedrona y análogos con el suicidio. En base a las características sociodemográficas, dado que es una sustancia de amplio uso en usuarios de *Chemsex*, el riesgo de suicidio es el doble, siendo especialmente elevado en población de HSH (Curto et al., 2020).

Discusión

El análisis psicológico forense de los efectos de la mefedrona debe tener en consideración que no sólo se enfrenta a la 4-metilmecatínona, sino al amplio abanico de las catinonas sintéticas. La mefedrona se encuentra fiscalizada en España según la Orden Ministerial SPI/201/2011 que la incluye en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977. Esto, indirectamente, repercute en la distribución de otras sustancias “alegales”, como la 3-metilmecatínona (3-MMC) o la 4-fluorometcatínona (flefedrona). Ya

que, según el Artículo 1 de dicha Orden ministerial, estas sustancias no constituyen una variante estereoquímica, racemato o sal de la mefedrona, por lo que sortean el sistema legal. Es decir, al fiscalizar una droga de diseño aumenta el consumo de sus análogas debido a que no se encuentran bajo control fiscal, lo que facilita la distribución de otros compuestos similares y aún más desconocidos. A este hecho hay que añadirle que las catinonas sintéticas no son detectables en los análisis toxicológicos convencionales. Luego, cualquier manifestación clínica compatible con una intoxicación por catinonas sintéticas debe tener en cuenta la gran variabilidad química que presenta el mercado ilícito de estos psicótrpos. Actualmente se venden catinonas bajo el nombre de mefedrona, aunque se traten de otras como 4-MEC, 3-MMC o α -PVP (Curto et al., 2020). En relación con ello, Calinski et al. (2019) afirman que las diferencias estructurales en las catinonas sintéticas no conllevan desigualdades destacadas en lo que respecta a las propiedades farmacocinéticas y toxicológicas. Por otra parte, Baumann et al. (2013) afirman que algunas sustancias, como la MDPV, pueden tener una mayor potencia en la inhibición de la recaptación de determinados neurotransmisores. Luego, los efectos generados por las catinonas sintéticas pueden observarse en un mismo continuo cuyas variaciones cualitativas y cuantitativas están moduladas por variables inherentes al sujeto y dosis-dependientes.

Al analizar la conducta agresiva suscitada por efedronas y otras catinonas, ha de tenerse en consideración, como afirman Esbec y Echeburúa (2014), que no todos los consumidores se comportan delictivamente. Es decir, el factor de interés no subyace necesariamente a una relación causal de la sustancia con la conducta agresiva, sino en el papel modulador que el psicótrpo ejerce en el individuo sobre la expresión de conductas agresivas y violentas. Aquellos delitos cometidos por población con toxicomanías pueden enfocarse desde el modelo Tripartito de Goldstein (1985). De tal manera que, de acuerdo con las características farmacológicas y sociodemográficas del consumo de mefedrona, se puede observar que la agresión mantiene una mayor relación con la dimensión psicofarmacológica que con la violencia económica-compulsiva y la sistémica. La obtención de la sustancia suele ser mediante compras por internet o narcotraficantes de pequeña escala. Por ende, no supone acceder a un sistema ilícito de distribución jerárquico o marginal, como en el caso de opioides o coaínicos. Respecto a la violencia económica-compulsiva, Brookman y Bennett (2017) describen algunos casos referentes a la financiación del consumo. Pero, en virtud de las manifestaciones clínicas de la intoxicación y de la abstinencia, no supone el principal origen de las agresiones mediadas por mefedrona y análogos.

Luego, el análisis forense de la conducta agresiva se centra el aspecto psicofarmacológico de la mefedrona en conjunción con una serie de variables moduladoras extrínsecas e intrínsecas al individuo. La descripción funcional de la conducta está marcada por los efectos directos de la intoxicación plena, así como por su abstinencia inmediata y por las consecuencias neurotóxicas del consumo abusivo de tipo crónico. Esta parcelación permite delimitar la etiología y la dinámica de los efectos, pero no tiene por qué ser mutuamente exclusiva, sino que comprende una interacción recíproca que afecta directamente a expresión de la agresividad.

El enfoque neuroquímico permite profundizar en los mecanismos neurales implicados en la conducta agresiva, especialmente cuando se introduce un psicofármaco que altera la fisiología del sistema nervioso. Resulta pertinente destacar que, según la teoría de los modelos de neurotransmisión múltiple, las pautas comportamentales no están bajo control de una única sustancia, sino de múltiples productos y de su compleja interacción (Martín, 2006). Es más, la interacción de un neuroregulador con la conducta debe atender si un comportamiento es consecuencia o causa de tal descompensación neuroquímica. Por lo tanto, el abordaje del estudio de la agresividad bajo una perspectiva psicofarmacológica permite una explicación parcial de esta conducta, ya que debe complementarse con variables de índole psicológico y social. Esto es, los datos deben proporcionar información que aumente la validez convergente, mas no deben ser considerados como la exégesis principal del comportamiento.

Diversos estudios han demostrado que la mefedrona estimula la liberación de dopamina, serotonina y norepinefrina mediante la inhibición de los transportadores de sendos neurotransmisores y otros mecanismos (Baumann et al., 2013; Felice et al., 2014 y Pantano et al., 2017). A diferencia de

otras catinonas sintéticas, como MDPV, con mayor afinidad por el bloqueo de DAT, la mefedrona presenta un patrón mixto en la inhibición de SERT y DAT. Los estudios bioquímicos sobre agresión humana (Martin, 2006) destacan que los niveles elevados de serotonina actúan como un inhibidor de la agresión, especialmente de tipo impulsivo. Por el contrario, bajas cantidades de serotonina son representativas de comportamientos antisociales, agresivos y suicidas. A su vez, una mayor concentración de norepinefrina y dopamina correlaciona positivamente con manifestaciones agresivas. Dado que la serotonina actúa como un inhibidor de la agresión, la explicación bioquímica resulta contradictoria debido a los elevados niveles de esta indolamina tras la administración de mefedrona.

Una hipótesis explicativa de esta incongruencia puede basarse en los patrones de consumo. Esta sustancia provoca un consumo impulsivo y descontrolado (Freeman et al., 2012), durante largas sesiones y/o en contexto de *Chemsex*, que puede perdurar de horas a días (PNS, 2019). El policonsumo o el uso prolongado, agravado por el insomnio y la anorexia, pueden provocar la depleción y el agotamiento de serotonina tras largos periodos de tiempo (Oliver et al., 2019). Dicha condición resulta un factor de riesgo para la expresión de conductas agresivas, hostiles e impulsivas (Martin, 2006). Esta hipótesis puede resultar una fundamentación parcial que justifique el elevado número de suicidios asociado a las catinonas sintéticas tras dosis elevadas y/o prolongadas (Elliott y Evans, 2014), los casos de ideación suicida persistente (Oliver et al., 2019) o las tendencias agresivas (Bookman y Bennet, 2017) desde una perspectiva neurobiológica. Es más, la depleción de la dopamina y la pérdida de función de sus transportadores podrían explicar los comportamientos asociados al síndrome del *delirium* agitado (Mash, 2016), cuya alteración en la termorregulación hipotalámica estaría asociada a los casos letales como una variante del síndrome neuroléptico maligno (Penders et al., 2012).

Por otro lado, dado que la mefedrona genera tolerancia y dependencia en el organismo (WHO, 2014), no sólo influyen los efectos directos de la intoxicación aguda en la agresividad, sino también la neurotoxicidad provocada por el consumo crónico y abusivo. Hasta la fecha, no existen estudios que analicen los efectos a largo plazo del consumo de mefedrona en humanos. Las investigaciones con animales sugieren la presencia de déficits persistentes en el sistema serotoninérgico (Hadlock et al., 2011 y Pantano et al., 2017), pese a que son menos acentuadas que las provocadas por el consumo de metanfetamina (Hollander et al., 2015). Luego, la neurotoxicidad asociada al consumo crónico de mefedrona parece tener un papel relevante en la agresividad, pero actualmente no se disponen de estudios con humanos que puedan validar esta hipótesis.

En virtud de los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática, se expone a continuación un modelo secuencial que analiza la expresión de conductas agresivas bajo la intoxicación por mefedrona o sus análogos. Este modelo está basado en una perspectiva biopsicosocial y es unidimensional respecto a un eje temporal. Está subdividido en las tres fases acumulativas de la intoxicación (leve, moderada y grave), la abstinencia inmediata tras el cese del consumo y la posible, pero no necesaria, expresión del *delirium* agitado. Este cuadro clínico resulta concomitante con la intoxicación grave y dicho periodo de abstinencia.

El conjunto de los efectos generados por la intoxicación y la abstinencia inmediata presenta similitudes y relaciones categóricas que permiten su agrupación e interacción bajo un eje temporal. De esta manera, un análisis de conglomerados de tipo Clúster de los efectos adversos ha dado lugar a varios componentes dimensionales: psicomotriz (agitación, hiperlocomoción, estereotipias e impulsividad motora), emocional (irritabilidad, estrés, estados depresivos, ansiedad, pánico), autolesivo (con autolesiones: mutilaciones y excoiación) y psicótico (con alteraciones cognitivas, delirios, paranoia y alucinaciones); además de estados elevados de agresividad, desinhibición e incluso ideación suicida. Estas delimitaciones son meramente teóricas, ya que un efecto puede guardar relación con otros componentes o bien retroalimentarse con múltiples de ellos. Sin embargo, sí permite una aproximación dinámica y temporal a los efectos de la sustancia desde una perspectiva psicológica forense. Este modelo contempla la secuenciación e interacción de tales dominios sintomatológicos además de aquellos aspectos clínicos y comportamentales de interés pericial.

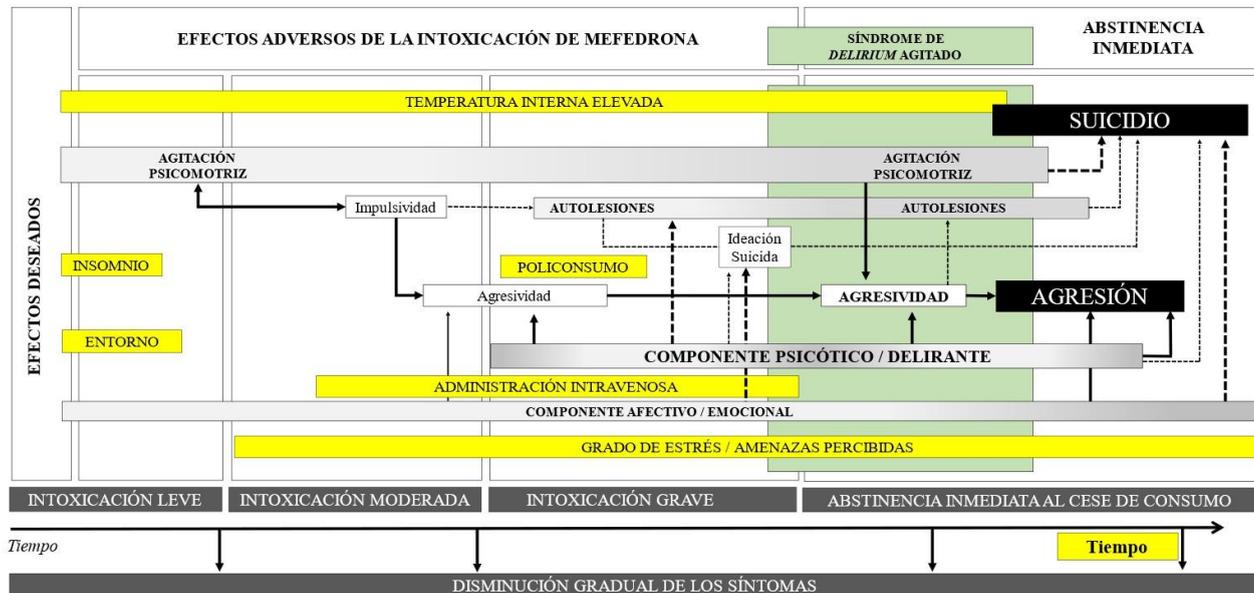


Figura 1. Modelo secuencial de análisis de la violencia bajo la intoxicación por mefedrona o análogos (elaboración propia).

Nota. La línea discontinua describe la secuencia de actos relacionados con tendencias autolíticas/ suicidas y la continua refiere a conductas heteroagresivas. Los cuadrados grises expresan las agrupaciones categóricas de los efectos, en blanco los efectos de interés forense y en amarillo los factores de riesgo. En gris oscuro, parte inferior, los diversos estadios de la intoxicación.

Inicialmente, los efectos deseados de la intoxicación leve incluyen, entre otros, componentes de una elevada activación psicomotriz (Brennan y Van Hout, 2012 y Paillet-Loilier et al., 2014). Sin embargo, cuando el consumo es continuado en el tiempo o bien, se dan dosis elevadas, comienzan los efectos adversos propios de un estadio de intoxicación moderada-grave. En consideración de los estudios analizados, la elevada activación psicomotriz guarda relación con errores en los procesos de inhibición conductual que pueden desencadenar comportamientos auto o heteroagresivos. Los resultados de Freeman et al. (2012) y Homman et al. (2018) sugieren que, pese a que no existan diferencias en la impulsividad de rasgo, aquellas personas que se encuentren bajo los efectos de la mefedrona obtienen mayores puntuaciones en las pruebas que evalúan la impulsividad de estado. Luego, existen evidencias de que las capacidades volitivas pueden verse afectadas debido a déficits en el control autoinhibitorio cuando la persona se encuentra en niveles moderados y graves de la intoxicación. Esta situación se agrava cuando los efectos del componente psicomotriz están intensificados, existe agitación, o bien ante un consumo concomitante de otras sustancias que potencien la desinhibición (Oliver et al., 2019).

La gravedad de la expresión sintomática aumenta considerablemente cuando la desorganización cognitiva hace que la persona experimente errores en la interpretación de la realidad (Van Hout y Bingham, 2012). Estas alteraciones psicóticas comienzan cuando la intoxicación es elevada y suele estar asociada a un largo periodo de tiempo consumiendo o a dosis altas. A lo largo de la revisión se han visto numerosos casos de individuos que afirman ser acosados (Dolengevich-Segal et al., 2016), espiados e incluso atacados por seres sobrenaturales (Bookman y Bennet, 2017; Roberts et al., 2017 y Benzer et al., 2013). Este estado delirante, que puede estar acompañado de alucinaciones, hace que la persona, la cual parte con una elevada activación psicomotriz, exprese conductas agresivas, en su mayor parte de tipo defensivo ante las propias percepciones. Gray et al. (2016) destacan que los episodios con

manifestaciones psicóticas también se dan en individuos que no han presentado historial psiquiátrico previo, por lo que la sustancia puede actuar como un catalizador de una psicosis subyacente y exacerbar un cuadro subclínico o bien generar síntomas novedosos e incipientes. Estos autores añaden que las conductas erráticas y de agitación están más relacionadas con los efectos de la sustancia que con patologías latentes. Dichos resultados son congruentes dado que las personas que toman Kath tienen una mayor probabilidad de padecer algún trastorno psicótico (Odenwald, 2005). El hecho de que la aparición de la sintomatología psicótica sea incipiente no implica la ausencia de pródromos, donde se han observado numerosos casos cuya ideación paranoide precede al brote psicótico con o sin el posterior *delirium* agitado. El componente psicótico guarda relación con el autolesivo en gran parte debido a los delirios de formicación, ya que estos incitan a la excoriación. Sin embargo, la paranoia asociada a déficits en la autoinhibición y elevada agitación también generan conductas suicidas (Penders et al., 2012) e incluso persistentes que pueden perdurar días tras el consumo (Oliver et al., 2019).

Los casos donde la agresividad está relacionada con experiencias psicóticas pueden agravarse si el conjunto de los efectos resulta compatible con la expresión sindrómica de un *delirium* agitado. Es decir, el componente psicótico y desorganizado aumenta cuantitativamente junto al resto de componentes emocionales, psicomotrices y agresivos; además de otros signos fisiológicos que pueden resultar letales. No se puede establecer un cronograma especificado de las expresiones comportamentales, ya que múltiples variables externas e internas al individuo son influyentes, así como dosis-dependientes. Sin embargo, parece que existe cierta consistencia en que la activación psicomotriz precede a las desorganizaciones psicóticas que pueden llegar a dar lugar a manifestaciones patológicas propias de un *delirium* agitado. En relación con ello, al analizar la secuencia temporal y categórica de los efectos, se puede observar cómo los componentes de la intoxicación leve, moderada y grave están en el mismo continuo que las manifestaciones sindrómicas del *delirium* agitado. Esto es, pese a que cuantitativamente la expresión varíe, se encuentran en un mismo espectro cualitativo. La evolución de una intoxicación por mefedrona a un *delirium* agitado parece iniciarse ante la exacerbación de los síntomas psicóticos, junto a otras variables precipitantes de tipo psicológico y fisiológico. Esta variación cuantitativa de los síntomas actúa como un factor de vulnerabilidad para la agresión.

En lo referente al *delirium* agitado, la manifestación clínica de este cuadro resulta compatible con la hipótesis bioquímica de la depleción de dopamina y serotonina. Esto sucede durante el final de la intoxicación grave concomitante al inicio de la abstinencia inmediata, que puede prolongarse desde 4 horas tras el último consumo hasta varios días (Rech et al., 2015 y Valente et al., 2014). En este estado, la persona pierde cualquier control volitivo sobre sí misma, relacionado con la interpretación cognitiva completamente desorganizada que presenta del entorno. Los efectos psicomotrices, alucinatorios, delirantes y bizarros se intensifican considerablemente elevando el riesgo de suicidio, agresión o fallecimiento. No así, en ausencia de este síndrome también se han descrito casos de agresividad tras 24/48 horas desde el último consumo (James et al., 2010). Dicho de otra manera, el hecho de que la persona experimente síntomas psicóticos no precede exclusivamente a un *delirium* agitado, sino que también puede desencadenar los efectos de una abstinencia inmediata de menor gravedad y acentuación. En este estadio aún se presenta la probabilidad de comportarse agresivamente sin conservar las funciones volitivas y/o cognitivas, debido a la perpetuación de la experiencia psicótica y el estado de agitación e hiperlocomoción. Es decir, se pueden observar, a grandes rasgos, tres desenlaces. El primero, que la sintomatología psicótica y psicomotriz se incremente y genere un síndrome de *delirium* agitado. El segundo, que, tras el cese del consumo, se observen efectos psicoticomiméticos, de agitación y emocionales que fluctúen y disminuyan gradualmente. Y tercero, posible en cualquier estadio, que los efectos de la intoxicación se vean reducidos paulatinamente y la persona retome sus capacidades. Esto dependerá de la dosis consumida, el tiempo transcurrido, comorbilidades y la influencia de las variables expuestas. De tal manera que los componentes que constituyen el modelo pueden verse influidos por determinadas variables de riesgo que aumentan la probabilidad de expresar comportamientos agresivos. Los resultados de la revisión sistemática han

permitido definir los siguientes factores asociados a la intoxicación de mefedrona, que además también han de contemplar los asociados al consumo de psicoestimulantes y las variables individuales.

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo que elevan la probabilidad de agresión bajo intoxicación por mefedrona

Variable	Mecanismo
Administración intravenosa	El consumo por vía parenteral precipita y agrava la sintomatología psicótica y la agresividad, además, dada su breve semivida, incrementa el <i>craving</i> y la redosificación.
Contexto	Los entornos privados son percibidos con mayor seguridad, conllevan un consumo más elevado y prolongado, combinaciones peligrosas
Estrés y amenazas percibidas	La experiencia paranoide o psicótica vivenciada repercute en el nivel de activación de la persona y en su grado de estrés.
Insomnio	Las condiciones de privación de sueño agravan el deterioro cognitivo asociado a los efectos de la mefedrona y causa un aumento en los radicales provocando estrés oxidativo
Policonsumo	La combinación de 4-MMC con otras sustancias facilita la desinhibición, la agresión o la sintomatología psicótica, además de favorecer la depleción de la serotonina
Temperatura	Ambientes cálidos y alteraciones en la termorregulación aumentan los riesgos asociados a los efectos simpaticomiméticos del consumo de catinonas sintéticas
Tiempo	Largas sesiones implican un mayor consumo y estados de privación de sueño que, en conjunto, agravan los efectos adversos

El entorno donde se consume afecta al modo en cómo se consume, ya que contextos privados pueden dar una percepción subjetiva de seguridad y así aumentar la duración de la sesión y la cantidad tomada (O'Neill, 2017). El insomnio intensifica el malestar y la gravedad de los estados impulsivos, psicóticos y emocionales, además de contribuir a la depleción de las monoaminas (Oliver et al., 2019); los efectos adversos de la mefedrona se agravan ante las condiciones privación de sueño (Homman et al., 2018). Según Fantegrossi et al. (2013), las personas que usan catinonas sintéticas en un ambiente cálido pueden presentar un mayor riesgo de experimentar reacciones adversas, por lo que la temperatura parece estar implicada en los procesos que estimulan la agresividad (Martínez-Clemente et al., 2014). Las diversas variaciones que se dan fruto del policonsumo ejercen un efecto directo sobre la conducta del sujeto. Según Oliver et al. (2019) el consumo concomitante de mefedrona con estimulantes anfetamínicos o metanfetamina afecta directamente al sistema serotoninérgico y puede aumentar el riesgo de suicidio. A modo de comparación, el consumo combinado de alcohol y cocaína aumenta la desinhibición y repercute en la expresión de conductas agresivas (Alcázar-Córcoles y Bezos-Saldaña, 2011). Según estos autores, la combinación de ambas sustancias produce un metabolito denominado cocaetileno, cuya farmacodinamia genera alteraciones en el control inhibitorio, la regulación de impulsos y en los estados agresivos, además de los efectos de ambas sustancias por separado. Este hecho plantea que los procesos metabólicos a los que se ve sometida la mefedrona podrían estimular y potenciar las diversas reacciones violentas cuando se consume con otros químicos. La probabilidad de la aparición de sintomatología psicótica aumenta ante dosis elevadas (Karila et al., 2016), cuya precipitación y gravedad se incrementan si la administración es intravenosa (Dolengevich-Segal et al., 2016). El grado de estrés y amenazas percibidas repercuten en la experiencia psicótica vivenciada por

el sujeto, haciéndole más sensible a los peligros del entorno que a menudo son fruto de su ideación paranoide o delirante. Aquellos efectos que aumenten el estrés percibido, como las algias propias de la intoxicación, repercuten indirectamente en el nivel de activación y la percepción negativa del entorno. Finalmente, y como factor de vulnerabilidad, el tiempo transcurrido durante la sesión de consumo ejerce un papel muy influyente. Debido a la naturaleza de esta sustancia, las personas consumen más de lo que inicialmente desean (Freeman et al., 2012), así como pierden el apetito y el sueño. Cuanto más tiempo se prolongue la sesión, se espera que la dosis administrada sea mayor. Por tanto, los efectos producidos por la privación de sueño y las alteraciones neuroquímicas agravan las expresiones de los comportamientos disfuncionales. Si el consumo se da en entorno *Chemsex*, el control sobre la dosis y el tiempo empleado se ve comprometido. En cambio, si el consumo no presenta dosis elevadas y no se prolonga por muchas horas, la expresión de los efectos y la afectación cognitiva y volitiva no será muy acentuada.

Desde una valoración forense, las capacidades que subyacen a la expresión de la violencia presentan alteraciones en lo que al correcto control del individuo refieren. Las capacidades volitivas se hallan alteradas cuando se expresa un elevado nivel de impulsividad, agitación, estereotipias, hiperlocomoción... Esto sucede a partir de los estados de intoxicación moderados, graves, abstinencia inmediata y *delirium* agitado. En las primeras fases de la intoxicación la persona puede comportarse de manera impulsiva, pero no por ello pierde el control sobre sí misma. En lo referente a las capacidades cognoscitivas, el procesamiento de la realidad se ve gravemente alterado en las fases más avanzadas de la intoxicación, en el *delirium* agitado o al comienzo de la abstinencia inmediata. En términos generales, tanto al inicio del consumo, como en estadios iniciales de la intoxicación moderada, la persona conserva sus capacidades cognitivas. Sin embargo, a raíz de una interpretación paranoide de su entorno (se reportan casos de persecuciones, presencia de cámaras, fornicación...) la persona comienza a expresar ideación delirante que anula el correcto dominio de sus capacidades cognitivas y le lleva a comportarse de una manera defensiva, bizarra y patológica. Este hecho se observa principalmente ante un consumo elevado y/o continuado en el tiempo tras varias horas. Finalmente, destacar que no se conocen los efectos a largo plazo, por lo que la neurotoxicidad de las catinonas sintéticas también podría tener un papel relevante en el análisis de las capacidades cognitivas y volitivas dentro de los estados de intoxicación y, sobre todo, abstinencia tanto inmediata como general. En lo que respecta al periodo de abstinencia como el malestar provocado por la ausencia bioquímica de la sustancia, se han descrito síntomas de tipo psicológico. Ante la expectativa de la ausencia de disponibilidad, las personas con dependencia experimentan elevados estados de ansiedad y malestar psicológico. Según Parrott (2018), el deseo de consumo y la intensidad de los efectos negativos de la abstinencia guardan relación con el nivel afectivo de base. Es decir, cuando la persona parte de un estado hipotímico o disfórico, el gradiente con los efectos deseados de la sustancia será mayor y, por tanto, la necesidad de la misma. Este estado disfórico puede conducir a realizar delitos de tipo económico-compulsivo para la posterior financiación de la catinona (Brookman et al., 2016; Brookman y Bennet, 2017). Suelen ser robos o allanamientos, pero no se disponen de datos suficientes para llegar a conclusiones fehacientes. Otros autores (Van Hout y Bingham, 2012) sugieren que no se experimentan síntomas físicos en la abstinencia tras el cese del consumo, pero sí hay una tendencia a comprar más mefedrona en las posteriores 24 horas. Estos autores reportan casos de síntomas psicológicos en el periodo de la abstinencia general (insomnio, paranoia, *craving*...). Debido a la ausencia de estudios a largo plazo y a la escasa información relacionada con los delitos de financiación, no se puede realizar una aproximación consistente sobre las capacidades cognitivas y volitivas del individuo ante estas circunstancias. Sin embargo, en base a la sintomatología descrita propia de una abstinencia psicológica, sí podrían darse alteraciones en las capacidades cognitivas y volitivas ante la expectativa de ausencia de la sustancia y en el marco idiosincrásico.

La imputabilidad es un concepto jurídico de naturaleza mixta en el contexto español, debiéndose tener en cuenta en su valoración tanto el elemento psicopatológico, como el efecto psicológico (alteración de la conciencia y/o voluntad) (Carrasco y Maza, 2005). A partir de esta idea,

la labor del psicólogo forense será conectar la cuestión legal con los trastornos o anomalías determinados. Para esta labor será necesario tener en cuenta dos momentos cronológicos: la evaluación (en esencia de carácter retrospectivo), y el momento en el que se produce el ilícito penal (Osuna-Carrillo, 2013).

En este sentido, Esbec y Echeburúa (2014) recogen los Artículos más relevantes del Código Penal (CP) para delitos relacionados con drogas. La secuenciación del modelo expuesto permite su cotejo con esta legislación. Así, el Art. 20.2 C.P. plantea la posible eximente completa relacionada con la intoxicación plena, psicosis inducida por drogas o un síndrome de abstinencia grave; lo que sería compatible con un estadio de intoxicación grave o un *delirium* agitado, así como ante una afectación cognitiva y volitiva elevada en la abstinencia inmediata. El Art. 21.1 C.P. contempla la contingente eximente incompleta y atenuantes ante una intoxicación no plena o una abstinencia no grave, superponible a un estadio de intoxicación moderada o una abstinencia inmediata de menor acentuación; ante una intoxicación leve sería conveniente analizar las variables moduladoras. El Art. 21.2 C.P. considera la eximente incompleta o la atenuante de cara la adicción, suceso observado mediante los mecanismos psicofisiológicos de tolerancia y dependencia a la mefedrona. El Art. 20.1 C.P. posibilita la eximente completa ante patología dual, trastornos de la personalidad u otro trastorno mental grave cuando no se comprende la ilicitud del hecho o actúa acorde a tal comprensión, como se observa en las respuestas a las ideas paranoides. El Art. 20.5 contempla la eximente completa cuando la necesidad urgente de la droga impera a induce a delitos de financiación. A la hora de valorar el efecto psicológico de la sustancia debemos tener en cuenta las variables moduladoras del contexto (estresores) y del sujeto (personalidad, recursos personales, etc.). Además, junto a la dimensión psicofarmacológica, el estudio de estas variables es relevante en la abstinencia o en las fases previas a la abstinencia, momento en el que el sujeto experimenta niveles muy elevados de ansiedad, lo que puede desencadenar conductas delictivas para escapar del malestar y/o la expectativa de malestar (Dujo, Horcajo-Gil y González-Trijueque 2016).

Por otro lado, y a nivel sociodemográfico, según el estudio de Zaro et al. (2016), el perfil típico de un consumidor en entorno *Chemsex* suele ser una persona empleada y con estudios superiores, cuya economía no le induciría a cometer delitos para financiar el consumo. Este tipo de delitos no está muy documentado en la literatura científica, no así, no destaca tanto como los implicados en los estados de intoxicación o abstinencia inmediata. El análisis descriptivo del *Chemsex* realizado por Zaro et al. (2016) pone de manifiesto la estrecha relación que existe entre los practicantes y las ITS (el 68% han testado positivo a alguna en el último año). Este hecho puede sugerir que aquellas personas que lo practican ejercen un gran número de conductas de riesgo donde pueden verse comprometidas su salud y la de los demás, bajo un posible desajuste en el control inhibitorio. Cabe destacar que la presencia de estigmas asociados al consumo habitual de drogas (venopunciones, abscesos, perforación nasal, VIH y VHC) pueden enriquecer el diagnóstico de consumo habitual y prolongado, siendo un requisito establecido por el Tribunal Supremo a la hora de valorar la drogodependencia en relación con el delito (Esbec y Echeburúa, 2014). Sin embargo, el diagnóstico de estos virus no implica una vía parenteral, sino que ha de atenderse al contexto donde se consume, que puede ser *Chemsex*, de cara a la pericial.

Respecto a la adicción, el consumo de mefedrona produce tolerancia y dependencia por sí mismo, tal y como se ha observado en los diferentes paradigmas empleados en modelos animales. En el caso de las personas, el entorno donde se consume o la finalidad subjetiva de los efectos deseados también pueden actuar como un factor de riesgo para el consumo. El *Chemsex* es un fenómeno emergente donde la mefedrona, junto a otras drogas de abuso, cobra una gran relevancia. En este contexto no sólo influye la drogodependencia, sino la psicosocial, donde las personas que lo practican también pueden buscar la compañía de otras por problemas de índole emocional o psicológico. Es decir, desde una valoración forense, cuando una persona consume en entorno de *Chemsex*, la probabilidad de que haya policonsumo, largas sesiones de incluso días y una afectación crónica es elevada. Esto supone un factor de riesgo para la expresión no sólo de la agresividad, sino de consecuencias psicopatológicas

asociadas a una adicción a las drogas y al sexo, con probables rasgos subclínicos que deberán ser evaluados.

Finalmente, el tipo de violencia suscitada por los efectos de la mefedrona es, según el modelo dicotómico de Andreu et al. (2006), de carácter reactiva-hostil-impulsiva. Esta se fundamenta en alteraciones del control autoinhibitorio, elevada ira, alteraciones cognitivas y como una reacción a un entorno dañino u hostil percibido por el individuo. Esta respuesta es irreflexiva y espontánea, no se observa una consciencia sobre el hecho o un fin instrumental, ni una victimología definida. El componente fisiológico descrito por los autores resulta congruente con la intoxicación, puesto que existe un estado de intensa hiperactivación simpática y otras desregulaciones hipermonoaminérgicas. Resulta contradictorio que una sustancia cuyos efectos deseados sean empatógenos y entactógenos pueda llegar a suscitar agresiones. Sin embargo, tras el análisis del tipo de violencia y de los procesos etiopatogénicos de la agresión, se observa que esta conducta se fundamenta principalmente en errores del control inhibitorio y en los aspectos psicóticos que alteran la percepción de la realidad. Luego, el hecho de que la mefedrona genere estados empatógenos y gregarios no implica que no se vean afectadas las funciones cognitivas y las manifestaciones psicóticas. Y, en lo referente a la violencia autolítica, a nivel estadístico existe una relación empírica entre el consumo de mefedrona y la consumación suicida (Elliott y Evans, 2014 y Schifano et al., 2012). Oliver et al. (2019) exponen el caso de un joven con ideación suicida persistente en la abstinencia aguda (con síntomas psicóticos) tras consumo de MDPV. Los estudios sobre diferencias individuales sugieren una mayor media en escalas de depresión y sintomatología psicótica. No así, debido a la escasa investigación, no se han observado diferencias individuales robustas que permitan explicar por qué unas personas optan al suicidio y otras a la agresión. Se observan mayores puntuaciones en los consumidores en ira, ansiedad (Jones et al., 2016), depresión, síntomas psicóticos (Freeman et al., 2012), paranoia y alteraciones cognitivas (Homman et al., 2018). No así los instrumentos varían, por lo que estos resultados han de interpretarse con cautela y se requiere mayor investigación sobre las características individuales y diferenciales que propician a la agresión.

Conclusiones

El estudio de las catinonas sintéticas sobre el comportamiento humano presenta la dificultad asociada a la gran variedad química y a su compleja detección toxicológica. La fiscalización y, por tanto, ilegalización de un compuesto, precede a la aparición de otros análogos de curso alegal, cuyos riesgos y efectos en el individuo son completamente desconocidos. Dentro de las drogas de diseño, la mefedrona, como 4-MMC o 3-MMC, es una de las principales catinonas consumidas, cuyos efectos a largo plazo son desconocidos. Los estados más graves de intoxicación y abstinencia aguda se caracterizan por agitación y sintomatología psicótica en cuyo pronóstico pueden darse comportamientos agresivos. Pese a la gran variedad de efectos, se observan clasificaciones taxonómicas que permiten analizar la secuencia conductual de cara al estudio de la agresión. Este análisis de conglomerados, cuyos resultados proceden de una revisión sistemática, aproxima un modelo que permite una valoración forense del transcurso de la intoxicación. La mefedrona puede generar alteraciones significativas en las capacidades volitivas y cognoscitivas, pero no en todos sus estadios. Su efecto psicoestimulante genera errores en la autoinhibición y por tanto incrementa la impulsividad, así como sus efectos psicoticomiméticos pueden provocar distorsiones cognitivas con estados de paranoia, delirios e incluso alucinaciones. Estas alteraciones parecen tener un fundamento neurobiológico en la hiperactivación del sistema monoaminérgico. Por ello la valoración pericial debe tener en cuenta el estadio de la intoxicación (y por tanto el efecto psicológico), que es dosis dependiente, y el conjunto de variables que propician la ejecución de conductas agresivas. Los actos delictivos se basan en un tipo de violencia impulsiva y reactiva ante la percepción de un entorno hostil. Es más, el policonsumo y los efectos neurotóxicos cronificados también parecen estar implicados, pero la investigación focalizada es escasa.

Otro hallazgo destacable está en el continuo que puede trazarse entre los efectos de la intoxicación con el *delirium* agitado, cuyo diagnóstico supone un elevado riesgo para la salud del afectado y su entorno. Este síndrome puede considerarse como una exacerbación clínica de los efectos generados por la mefedrona en conjunción con diversas alteraciones fisiológicas. Esto es, los síntomas y signos de un *delirium* agitado no difieren cualitativamente de los observados por la intoxicación de mefedrona y análogos. Este hecho, si se enriquece con las consecuencias a largo plazo, podría ser significativo en la búsqueda de pródromos o variables individuales que hagan a la persona más susceptible de padecer un trastorno psicótico asociado al consumo. La repercusión es apreciable a nivel clínico y forense, ya que el comportamiento de una persona intoxicada por mefedrona supone un peligro para su salud y la de los demás. A la vista están los numerosos casos de intoxicaciones fatales, agresiones y los suicidios. Finalmente, cabe destacar que es una sustancia usada en *Chemsex*. Esta práctica no solo entraña los riesgos mencionados, sino aquellos ligados a la salud física y mental de una persona con una adicción al sexo y a diversas drogas de abuso. No es usual observar agresiones graves a causa de la mefedrona, pero tampoco es una sustancia detectable en análisis convencionales. Por lo que la magnitud del fenómeno, asociado al estigma de la drogadicción y del colectivo de HSH, probablemente esté pasando desapercibida y llegue a suponer un grave problema de Salud Pública.

Referencias

- Alcázar-Córcoles, J. A. y Bezos-Saldaña, L. (2011). Cocaetileno y violencia: influencia de la Interacción cocaína-alcohol en la conducta antisocial. *Anuario de Psicología Jurídica*, 21, 49-55.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition*. Arlington, VA.
- Andreu, J. M., Ramírez, J. M. y Raine, A. (2006). Un modelo dicotómico de la agresión: valoración mediante dos auto-informes (CAMA y RPQ). *Revista de Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, 6, 25-42.
- Aromatario, M., Bottoni, E., Santoni, M. y Ciacella, C. (2012). New “lethal highs”: a case of a deadly cocktail of GHB and mephedrone. *Forensic Science International*, 223, 38-41.
- Barrio, P., Gaskell, M., Goti, J., Vilardell, S. y Fàbregas, J. M. (2016). Persistent psychotic symptoms after long-term heavy use of mephedrone: a two-case series. *Adicciones*, 28(3), 154-157.
- Baumann, M. H., Partilla, J. S., Lehner, K. R., Thorndike, E. B., Hoffman, A. F., Holy, M., Rothman, R. B., Goldberg, S. R., Lupica, C. R., Sitte, H. H., Brandt, S. D., Tella, S. R., Cozzi, N. V., Schindler, C. W. (2013). Powerful cocaine-like actions of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), a principal constituent of psychoactive “bath salts” products. *Neuropsychopharmacology*, 38, 552-562.
- Bennett, K. H., Hare, H. M., Waller, R. M., Alderson, H. L. y Lawrie, S. (2017). Characteristics of NPS use in patients admitted to acute psychiatric services in Southeast Scotland: a retrospective cross-sectional analysis following public health interventions. *BMJ Open*, 7: e015716.
- Benzer, T. I., Nejad, S. H. y Flood, J. G. (2013). Case 40-2013: a 36-year-old man with Agitation and Paranoia. *New England Journal of Medicine*, 369(26), 2536-2545.
- Boletín Oficial del Estado N.º 34 de 9 de febrero de 2011, páginas 13595-13596. Orden SPI/201/2011, 3 de febrero, por la que se incluye la sustancia 4-metilmetcatinona (mefedrona) en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977 de 6 de octubre. <https://www.boe.es/boe/dias/2011/02/09/pdfs/BOE-A-2011-2490.pdf>
- Brennan, R. y Van Hout, M. C. (2012). Miaow Miaow: a review of the new psychoactive drug mephedrone. *Drugs and Alcohol today*, 12(4), 241-253.
- Brookman, F., Bennett, T. H. y Hills, R. (2016). *The pleasures and pains of mephedrone use: perceptions of users and practitioners*. Drugs: Education, Prevention and Policy.
- Brookman, F. y Bennet, T. H. (2017). Fighting like M-Cats and dogs: users’ perceptions of the link between mephedrone use and violence. *European Journal of Criminology*, 15(2)151-171.

- Calinski, D. M., Kisor, D. F. y Sprague, J. E. (2019). A review of the influence of functional group modifications to the core scaffold of synthetic cathinones on drug pharmacokinetics. *Psychopharmacology*, 236, 881–890.
- Capriola, M. (2013). Synthetic cathinone abuse. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 5, 109-115.
- Carrasco, J. J. y Maza, J. M. (2005). *Manual de psiquiatría legal y forense*. Madrid: La Ley.
- Center for Disease Control and Prevention (2011). Emergency department visits after use of a drug sold as “bath salts”: Michigan, november 13, 2010-March 31, 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 60(19), 624-627.
- Curto, J., Dolengevich, H., Soriano, R. y Belza, M. J. (2020). *Documento técnico: abordaje de la salud mental del usuario con prácticas de Chemsex*. Ministerio de Sanidad. Madrid: MSD.
- Diario Oficial de la Unión Europea L322 del 8.12.2010, p. 44/45. *Decisión del Consejo (2010/759/UE)*, de 2 de diciembre de 2010, por la que se somete la 4-metilmecatínona (mefedrona) a medidas de control.
- Dolengevich-Segal, H., Rodríguez-Salgado, B., Gómez-Arnau, J. y Sánchez-Mateos, D. (2016). Severe psychosis, drug dependence, and hepatitis C related to slamming mephedrone. *Case Reports in Psychiatry*, Article ID 8379562.
- Drugs Enforcement Administration U.S. Department of Justice. (2020). *Drugs of abuse: a DEA resource guide/ 2020 edition*.
- Dujo, V., Horcajo-Gil, P. J. y González-Trijueque, D. (2016). Informe pericial psicológico: drogadicción y responsabilidad penal. *Psicopatología Clínica Legal y Forense*, 16(1), 114-128.
- Elliott, S. y Evans, J. (2014). A 3-year review of new psychoactive substances in casework. *Forensic Science International*, 243, 55-60.
- Esbec Rodríguez, E. y Echeburúa Odriozola, E. (2014). La prueba pericial en la jurisdicción penal en los consumidores de drogas y drogodependientes: una valoración integral. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, 14, 189-215.
- Esbec Rodríguez, E. y Echeburúa Odriozola, E. (2016). Abuso de Drogas y delincuencia: consideraciones para una valoración forense integral. *Adicciones*, 28(1), 48-56.
- Fantegrossi, W. E., Gannon, B. M., Zimmerman, S. M. y Rice, K. C. (2013). *In vivo* effects of abused “bath salt” constituent 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in mice: drug discrimination, thermoregulation and locomotor activity. *Neuropsychopharmacology*, 38, 563-573.
- de Felice, L. J., Glennon, R. A. y Negus, S. S. (2014). Synthetic Cathinones: chemical phylogeny, physiology and Neuropharmacology. *Life Science*, 97(1), 20–26.
- Freeman, T. P., Morgan, C. J. A., Vaughn-Jones, J., Hussain, N., Karimi, K. y Curran, H. V. (2012). Cognitive and subjective effects of mephedrone and factors influencing use of a “new legal high.” *Addiction*, 107(4), 792-800.
- German, C. L., Fleckenstein, A. E. y Hanson, G. R. (2014). Bath salts and synthetic cathinones: an emerging designer drug phenomenon. *Life Science*, 27(1), 2-8.
- German, C. L., Hoonakker, A. H., Fleckenstein, A. E. y Hanson, G. R. (2014). Mephedrone alters basal ganglia and limbic neurotensin systems. *Journal of Neurochemistry*, 130(3), 402-407.
- Goldstein, P. J. (1985). The drugs/violence nexus: a tripartite conceptual framework. *Journal of Drugs Issues*, 39, 143-174.
- Gołombiowska, K., Jurczak, A., Kaminska, K., Noworyta-Sokołowska, K. y Górska, A. (2016). Effect of some psychoactive drugs used as “legal highs” on brain neurotransmitters. *Neurotoxicity Research*, 29, 394-407.
- Gray, R., Bressington, D., Hughes, E. y Ivanecka, A. (2016). A systematic review of the effects of novel psychoactive substances “legal highs” on people with severe mental illness. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 22(5), 267-281.

- Green, A. R., King, M. V., Shortall, S. E. y Fone, K. C. F. (2014). The preclinical pharmacology of mephedrone; not just MDMA by another name. *British journal of Pharmacology*, 171, 2251-2268.
- Grela, A., Gautam, L. y Cole, M. D. (2018). A multifactorial critical appraisal of substances found in drug facilitated sexual assault cases. *Forensic Science International*, 292, 50-60.
- Hadlock, G. C., Webb, K. M., McFadden, L. M., Chu, P. W., Ellis, J. D., Allen, S. C., (...) Fleckenstein, A. E. (2011). 4-methylmetcathinone (mephedrone): neuropharmacological effects of a designer stimulant of abuse. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 339(2), 530-536.
- Hollander den, B., Rozov, S., Linden, A. M., Uusi-Oukari, M., Ojanperä, I. y Korpi, E. R. (2013). Long-term cognitive and neurochemical effects of "bath salt" designer drugs methylone and mephedrone. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 103, 501-509.
- Hollander den, B., Mateusz, D., Ojanperä, I., Kankuri, E., Hyttiä, P. y Korpi, E. R. (2015). Manganese-enhanced magnetic resonance imaging reveals differential long-term neuroadaptation after methamphetamine and the substituted cathinone 4-methylmethcathinone (mephedrone). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(6), 1-9.
- Homman, L., Seglert, J. y Morgan, M. J. (2018). An observational study on the sub-acute effects of mephedrone on mood, cognition, sleep and physical problems in regular mephedrone users. *Psychopharmacology*, 235, 2609-2618.
- Imam, S. F., Patel, H., Mahmoud, M., Prakash, N. A., King, M. S. y Fremont, R. D. (2013). Bath salts intoxication: a case series. *Journal of Emergency Medicine*, 45(3), 361-365.
- James, D., Adams, R. D., Spears, R., Cooper, G., Lupton, D. J., Thompson, J. P. y Thomas, S. H. L. (2010). Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to de UK National Poisons Information Service. *Emergency Medical Journal*, 28, 686-689.
- Jones, L., Reed, P., y Parrott, A. (2016). Mephedrone and 3,4-methylenedioxyamphetamine: comparative psychobiological effects as reported by recreational polydrug users. *Journal of Psychopharmacology*, 30, 1313-1320.
- Karila, L., Billieux, J., Benyamina, A., Lançon, C. y Cottencin, O. (2016). The effects and risks associated to mephedrone and methylone in humans: a review of the preliminary evidences. *Brain Research Bulletin*, 126, 61-67.
- Karlsson, L., Andersson, M., Kronstrand, R. y Kugelberg, F. C. (2014). Mephedrone, methylone and 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV) produce conditioned place preference in Mice. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 115, 411-416.
- Liakoni, E., Gartwyl, F., Ricklin, M., Exadaktylos, A. K. y Krähenbühl, S. (2018). Psychoactive substances and violent offences: a retrospective analysis of presentations to an urban emergency department in Switzerland. *PLoS ONE*, 13(3), e0195234.
- Loeffler, G., Hurts, D., Penn, A. y Yung, K. (2012). Spice, bath salts, and the U.S. military: the emergence of synthetic cannabinoid receptor agonist and cathinones in the U.S. Armed Forces. *Military Medicine*, 177(9), 1041-1048.
- López-Rodríguez and A. B. y Viveros, M. P. (2019). Bath salts and polyconsumption: in search of drug-drug interactions. *Psychopharmacology*, 236, 1001-1014.
- Luethi, D., Kolaczyńska, K. E., Docci, L., Krähenbühl, S., Hoener, M. C. y Liechti, M. E. (2018). Pharmacological profile of mephedrone analogs and related new psychoactive substances. *Neuropharmacology*, 134, 4-12.
- Lusthof, K. J., Oosting, R., Maes, M., Verschraagen, M., Dijkhuizen, A. y Sprong, A. G. A. (2011). A case of extreme agitation and death after use of mephedrone in the Netherlands. *Forensic Science International*, 206, 93-95.
- Martín Ramírez, J. (2006). Bioquímica de la agresión. *Psicopatología Clínica, Legal y Forense*, 6, 43-66.
- Martínez-Clemente, J., Escubedo, E., Pubill, D. y Camarasa, J. (2012). Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 22(3), 231-236.

- Martínez-Clemente, J., López-Arnau, R., Abad, S., Pubill, D., Escubedo, E. y Camarasa, J. (2014). Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice. *Plos one*, 9(6), e99002.
- Martinotti, G., Lupi, M., Acciavatti, T., Cinosi, E., Santacroce, R., Signorelli, M. S. (...) di Giannantonio, M. (2014). Novel psychoactive substances in young adults with and without psychiatric comorbidities. *BioMed Research International*, ID 815424.
- Mash, D. C. (2016). Excited delirium and sudden death: a syndromal disorder at the extreme end of the neuropsychiatric continuum. *Frontiers in Physiology*, 7(435).
- Molins Pacual, S., Serrano, R., Ibarguchi, L. y Dolengevich Segal, H. (2019). Abordaje multidisciplinar del síndrome de abstinencia grave a ácido gamma-hidroxibutírico y 3-metilmecatona. *Medicina Clínica Práctica*, 2(1), 1-3.
- Murphy, C. M., Dulaney, A. R., Beuhler, M. C. y Kacinko, S. (2013). "Bath salts" and "plant food" products: the experience of one regional US Poison Center. *Journal of Medical Toxicology*, 9, 42-48.
- Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (2019). *Informe 2019: alcohol, tabaco y drogas ilegales en España*. Delegación del Gobierno para el plan nacional sobre Drogas.
- Odenwald, M., Neuner, F., Schauer, M., Elbert, T., Catani, C., Lingenfelder, B. (...) Rockstroh, B. (2005). Khat use as risk factor for psychotic disorders: a cross-sectional and case-control study in Somalia. *BMC Medicine*, 3(5).
- Oliver, C. F., Palamar, J. J., Salomone, A., Simmons, S. J., Philogene-Khalid, H. L. (...) Rawls, S. M. (2019). Synthetic cathinone adulteration of illegal drugs. *Psychopharmacology*, 236, 869-879.
- O'Neill, C. (2017). Behind closed doors: risks and recreational drug use in rural Northern Ireland. *Journal of Rural Mental Health*, 41(2), 97-109.
- Osuna-Carrillo, E. A. (2013). Imputabilidad y consumo de sustancias tóxicas: pericia psiquiátrico forense. *Revista Española de Drogodependencias*, 38(2), 109-115.
- Paillet-Lolier, M., Cesbron, A., Le Boisselier, R., Burgine, J. y Debruyne, D. (2014). Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 5, 37-52.
- Pantano, F., Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pacifici, R., di Luca, A., Busardò, F. P. y Marinelli, E. (2017). Neurotoxicity induced by mephedrone: an up-to-date review. *Current Neuropharmacology*, 15, 738-749.
- Parrott, A. C. (2018). Mood fluctuation and psychobiological instability: the same core functions are disrupted by novel psychoactive substances and established recreational drugs. *Brain Sciences*, 8(3), 43.
- Penders, T. M., Gestring, R. E. y Vilensky, D. A. (2012). Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts). *General Hospital Psychiatry*, 34, 647-650.
- Perestelo-Pérez, L. (2013). Standards on how to develop and report systematic reviews in Psychology and Health. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 13, 49-57.
- Grupo de Trabajo del Plan Nacional sobre el SIDA (2019). *Informe sobre Chemsex*. España: Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación.
- Real Decreto 2819/1977, de 6 de octubre por el que se regulan las sustancias y preparados medicinales psicotrópicos, así como la fiscalización e inspección de su fabricación, distribución, prescripción y dispensación. Ministerio de Sanidad y Seguridad Social «BOE» núm. 274, de 16 de noviembre de 1977 Referencia: BOE-A-1977-27160.
- Rech, M. A., Donahey, E., Capiello Dziedzic, J. M., Oh, L. y Greenhalgh, E. (2015). New drugs of abuse. *Pharmacotherapy*, 35(2), 189-197.
- Roberts, L., Ford, N., Vale, J. A. y Bradberry, S. (2017). 11 analytically confirmed cases of mexedrone use among polydrug users. *Clinical Toxicology*, 55(3), 181-186.
- Ross, E. A. y Goldberg, B. A. (2011). "Bath salts" intoxication. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 967-968.

- Ross, E. A., Reisfield, G. M., Watson, M. C., Chonister, C. W. y Goldberg, B. A. (2012). Psychoactive “bath salts” intoxication with methylenedioxypropylvalerone. *The American Journal of Medicine*, 125(9), 854-858.
- Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J. (...) Henry, D. A. (2017). AMSTAR-2: a critical appraisal tool for systematic review that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *Research methods and reporting. BMJ*, 358.j4008.
- Schifano, F., Corkery, J. y Ghodse, A. H. (2012). Suspected and confirmed fatalities associated with mephedrone (4-methylmethcathinone, “meaw, meaw”) in the United Kingdom. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(5), 710-714.
- Simmons, S. J., Leyrer-Jackson, J. M., Oliver, C. F., Hicks, C., Muschamp, J. M., Rawls, S. M. y Olive, M. F. (2019). Dark classics in chemical neuroscience: cathinone-derived psychostimulants. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2379-2394.
- Spiller, H. A., Ryan, M., Weston, R. y Jansen, J. (2011). Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. *Clinical Toxicology*, 49, 499-505.
- Suyama, J. A., Banks, M. L. y Negus, S. S. (2019). Effects of repeated treatment with methcathinone, mephedrone and fenfluramine on intracranial self-stimulation in rats. *Psychopharmacology*, 236(3), 1057-1066.
- Thornton, S. L. y Gerona, R. R. (2012). Psychosis from a bath salt product containing flephedrone and MDPV with serum, urine and product quantification. *Journal of Medical Toxicology*, 8, 310-313.
- United Nations Office on Drugs and Crime (2011). *Guidelines for the forensic analysis of drugs facilitating sexual assault and other criminal acts*. Viena: United Nations Office.
- Valente, M. J., Guedes de Pinho, P., Bastos, M. L., Carvalho, F. y Carvalho, M. (2014). Khat and synthetic cathinones: a review. *Arch Toxicology*, 88, 15-45.
- Vallersnes, O. M., Dines, A. M., Wood, D. M., Yates, C., Heyerdahl, F., Hovda, K. E. y Giraudon, I. (2016). Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a european case series. *BMC Psychiatry*, 16: 293.
- Van Hout, M. C. y Bingham, T. (2012). “A costly turn on”: patterns of use and perceived consequences of mephedrone based head shop products amongst irish injectors. *International Journal of Drug Policy*, 23, 188-197.
- World Health Organization (2014). *Mephedrone: critical review report (Agenda item 4.12)*. Expert Committee on Drug Dependence.
- Zaro, I., Navazo, T., Vázquez, J., García, A. y Iburguchi, L. (2016). *Aproximación al Chemsex en España 2016. Imagina MÁS y Apoyo positivo*. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Zawilska, J. B. y Wojcieszak, J. (2013). Designer cathinones: an emerging class of novel recreational drugs. *Forensic Science International*, 231, 42-53.