

Kratom (*Mitragyna speciosa*): ¿Droga emergente o bala mágica?

Ricardo Giner García* y Eduardo López Briz**

*CC Adicciones

**Servicio de Farmacia. HUP La Fe (Valencia). CASP España

Recibido: 13/05/2013 · Aceptado: 31/05/2013

Resumen

En los últimos años, un número indeterminado y creciente de sustancias con actividad psicotrópica están siendo introducidas en contextos recreativos a través del mercado tecnológico que suponen internet y las nuevas tecnologías, tratando de franquear las barreras legislativas existentes en materia sanitaria. Son productos que bien proceden directamente de especies naturales o son modificaciones de estas a partir de síntesis química. El kratom, procedente de la planta de origen asiático *Myragina speciosa* Korth, es una de estas sustancias cuya popularidad y uso han crecido inusitadamente en los países occidentales durante los últimos dos años. La marcada y peculiar actividad farmacológica de los principios activos del kratom podría ofrecer una rentable estrategia terapéutica para intervenir en distintas patologías adictivas, como la dependencia a opiáceos o alcohol. Sin embargo, su potencial como droga de abuso limita esta utilidad. Por tanto, se hacen necesarios estudios clínicos adecuadamente diseñados que permitan posicionar adecuadamente el kratom dentro de los recursos terapéuticos utilizados en el tratamiento de la adicción a ciertas drogas al tiempo que se vigilan estrechamente los efectos para la salud de su introducción en nuestro medio.

Palabras Clave

Kratom, *Mitragyna speciosa*, revisión narrativa, drogas emergentes, mitraginina, 7-hidroxi-mitraginina.

— Correspondencia a: _____
Ricardo Giner García
CC Adicciones
C/ Riu Llobregat 24
08304 Mataró
E-mail valencia@ccadicciones.es



Abstract

In recent years, a growing and indeterminate number of psychotropic substances have been introduced in recreational contexts through the Internet and new technologies market, in an attempt to get across the legislative barriers for health care. These are products that come directly from natural sources or that are modifications of these by chemical synthesis. Kratom, from the southeast Asian plant *Mitragyna speciosa* Korth, is one of these substances whose popularity and usage have grown enormously in the U.S.A., Europe and Australia over the last two years. The marked and peculiar pharmacological activity of the active ingredients of kratom could offer a therapeutic strategy for intervention in various addictive pathologies, such as opioid or alcohol dependence. Its potential as an abused drug may however limit this utility. Appropriately designed clinical trials are thus mandatory in order to establish kratom's position and its potential role in treatment of alcohol or opiate addiction, at the same time as experts carefully assess the effects on health of introducing this in our environment.

Key Words

Kratom, *Mitragyna speciosa*, narrative review, emergent drugs, legal highs, smart drugs, mitragynine, 7-hydroxymitragynine.

INTRODUCCIÓN

En las últimas fechas se ha contrastado un elevado auge de ciertas drogas emergentes dentro del marco de las denominadas *legal highs*. Son productos que aparecen tratando de evadir los controles jurídico-sanitarios y las restricciones que establecen las diversas reglamentaciones en materia sanitaria de los países que conforman la comunidad internacional para sustancias psicoactivas. Gracias a la rápida y fuerte implantación en las últimas décadas que ha tenido internet en la sociedad se ha establecido un mercado global paralelo a los canales convencionales del narcotráfico en torno a estas sustancias. Amparadas con frecuencia bajo el lema “no aptas para el consumo humano”, se ofrecen sustancias con evidente actividad psicoactiva que son presentadas a

menudo como fertilizantes, ambientadores, sales de baño o simplemente como “*artículos de colección*” (Winstock & Ramsey, 2010). Algunas de estas sustancias, siendo usadas en origen y determinados contextos socio-culturales con fines medicinales, han pasado a ser foco de la atención internacional tanto por su posible utilización dentro de un contexto terapéutico como por el uso indiscriminado que de manera creciente se lleva a cabo en ambientes recreativos. Estos fenómenos llevan inherentemente adheridos más que posibles riesgos de salud pública (Rozylo, Budzyska & Biala, 2012). Productos como el kratom, la salvia (*Salvia divinorum*), la mefedrona o “*sales de baño*” (derivados sintéticos de las catinonas), el cannabis sintético o “*Spice*” y algunos hongos alucinógenos también llamados “*setas mágicas*” serían algunos de estos ejemplos.



Un interés particular reviste el uso del kratom. Se ha confirmado un aumento de la utilización doméstica, autoadministrada y a nivel de usuario, para paliar el síndrome de abstinencia de los opiáceos o del alcohol (Boyer, Babu, Adkins, McCurdy & Halpern, 2008) (Havemann-Reinecke, 2011), lo que apunta a que esta sustancia pudiese ser eficaz en un futuro para el tratamiento de dichas patologías. Recientes investigaciones apuntarían además a una posible utilización terapéutica del kratom en casos de diabetes, hipertensión, como relajante muscular (Chittrakarn, Keawpradub, Sawangjaroen, Kansanalak & Janchawee, 2010) o en tratamientos del dolor crónico. No obstante, la posibilidad de que a medio o largo plazo el uso no supervisado médicamente de kratom pudiese generar por sí mismo situaciones de abuso y/o dependencia y otros problemas de salud pública, como la toxicidad hepática, no está en absoluto descartada (McWhirter & Morris, 2010) (Kupferschmidt, Degrandi, Gessler & Zahnd, 2011).

Nos encontramos por tanto ante una sustancia de marcado interés, con un potencial difícil de anticipar. Podemos estar ante la "bala mágica"¹ que nos ayude a tratar las adicciones a alcohol u opiáceos o simplemente ante una más de las drogas de abuso que llamamos *legal highs*.

El objetivo de la presente revisión narrativa es pues analizar los aspectos farmacognósticos y farmacológicos del kratom así como su po-

¹ El concepto de "bala mágica" (*magic bullet*) fue acuñado por Paul Ehrlich para referirse a aquellas sustancias con acción antibiótica capaces de combatir a las bacterias sin perjudicar al huésped. Por extensión, aquí aplicamos la expresión al tratamiento de las adicciones (N. de los A.).

sible papel terapéutico en el tratamiento de las adicciones.

CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS, DESCRIPCIÓN Y PRINCIPIOS ACTIVOS

Kratom es el nombre común asignado tanto a los diferentes productos obtenidos de la planta *Mitragyna speciosa* Korth. como a la planta en sí misma (Gong, Gu, Xu & Kang, 2012). El género *Mitragyna* (familia Rubiáceas) fue asignado por el botánico holandés P. Korthals porque las hojas y los estigmas de las flores de estas plantas se asemejan a la forma de la mitra de un obispo. *Mitragyna speciosa* es originaria del sudeste asiático (Tailandia, Malasia, Indonesia) donde crece de forma espontánea. Otros nombres que recibe la planta son *krathom*, *kakuam*, *ithang* o *thom* (Tailandia), *biak-biak* o *ketum* (Malasia) y *mambog* (Filipinas). Se trata de un árbol que usualmente alcanza entre 3 m y 9 m de alto con una copa de hasta 4,6 m de ancho, pero que en condiciones óptimas puede llegar hasta los 30 m. Puede ser perenne o de hoja caduca dependiendo del clima en el que se desarrolle. El tronco es recto y ramificado, con hojas de color verde oscuro que alcanzan los 18 cm de largo por 10 cm de ancho, ovales o acorazonadas, con peciolo de 2-4 cm, terminadas en punta y que se distribuyen en las ramas enfrentadamente. Las flores son pequeñas y amarillas y tienden a crecer agrupadas al final de las ramas (Anónimo, 2013). Las partes usadas para el consumo son las hojas y los tallos más pequeños.

Desde 1966 se han caracterizado en *Mitragyna speciosa* 25 alcaloides diferentes, cuya proporción en la planta varía según el origen



geográfico y la estación del año, oscilando entre 0,5% y el 1,5%. El más abundante de todos ellos y al que se atribuyen las discretas pero evidentes propiedades psicoactivas de la droga es la mitraginina (66%), aunque el más activo de los alcaloides aislados es un derivado de ella, la 7-hidroximitraginina (7-HMG), presente hasta en un 2% (Hassan et al., 2013). Sus estructuras, de tipo indólico, pueden verse en la Figura 1. Investigaciones recientes tratan de identificar con precisión el diferente grado de influencia que los diversos alcaloides tienen de cara a una mejor comprensión y utilización de éstos como agentes terapéuticos (Hassan et al., 2013).

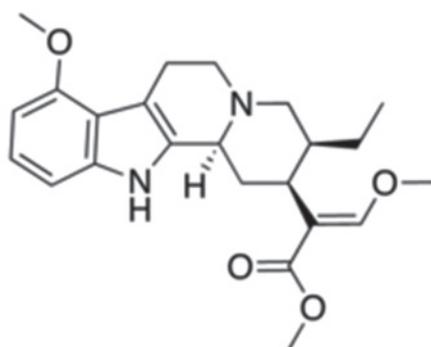
ETNOFARMACOLOGÍA Y UTILIZACIÓN EN SU LUGAR DE ORIGEN

El kratom ha sido usado tradicionalmente en Tailandia, Malasia e Indonesia para el

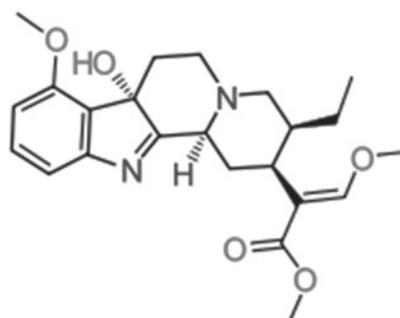
tratamiento de las infecciones intestinales, el dolor muscular, la tos y la diarrea (Hassan et al., 2013). Las primeras noticias de su uso se remontan al año 1836, cuando se comunicó su utilización como sustituto del opio (Janssen & Prast, 1988). A día de hoy su uso, tenencia y distribución permanece restringido en Tailandia desde 1943 y en Malasia desde el año 2003, quedando Indonesia como principal fuente de abastecimiento de la región y posiblemente del mundo. Recientemente estos países han llevado a cabo políticas restrictivas y campañas gubernamentales punitivas muy intensas (como la tala de árboles, aumento de las detenciones, etc.) de cara a la erradicación del kratom, creando a priori un mayor problema en la región pues esta especie crece de forma natural y su uso está bastante arraigado entre la población (Tanguay, 2011).

Las hojas de *Mitragyna speciosa* son las que principalmente se utilizan como materia prima

Figura 1. Principales principios activos del kratom (*Mitragyna speciosa*)



Mitraginina



7-hidroximitraginina



para obtener kratom. Los usuarios tailandeses distinguen entre el kratom con nerviaciones foliares rojas y blancas, siendo las preferidas una mezcla de ambas (Suwanlert, 1985). Las hojas son masticadas por la población indígena en fresco, fumadas o ingeridas en forma de infusión a la que se añade limón para favorecer la extracción de los principios activos y azúcar o miel para enmascarar su sabor amargo. En otras ocasiones se concentra la infusión hasta obtener un extracto concentrado que se mezcla con hojas molidas de una palma local para hacer una especie de píldoras que se fuman en pipas de bambú. Las hojas frescas son masticadas junto con nueces de betel o solas, tras haber eliminado las nerviaciones más gruesas; en ocasiones se ingieren junto con sal para evitar el estreñimiento (Hassan et al., 2013).

El kratom es utilizado por los usuarios con una finalidad vigorizante, energizante y con cierta capacidad anorexígena para así desarrollar tareas, sobre todo agrícolas, que implican un gran desgaste físico. En este sentido los usuarios aluden por ejemplo a "mayor resistencia a las jornadas a la intemperie con alta intensidad solar" o a que "te permite ganar más dinero, más rápido". Parte de los usuarios refieren también un efecto como estimulante sexual. Todos estos son los denominados efectos "*coca-like*" (por analogía con la cocaína). En la medicina tradicional local también ha sido bien contrastado y referenciado el uso del *kratom* por las propiedades analgésicas, antiinfecciosas, antidiarreicas y antitusígenas que posee, parte de los cuales simulan los denominados efectos "*opiod-like*" (por analogía con los opiáceos).

Mención especial merece el uso desde el siglo XIX del kratom como terapia de sustitución en procesos adictivos a opiáceos y sus repercusiones, que aparecen referenciados ya desde el año 1836 (Jansen & Prast, 1988) (Vicknasingam, Narayanan, Beng & Mansor, 2010).

Como se ha comentado, el uso, cultivo y distribución de kratom en su región de origen ha sido bastante frecuente hasta la penalización. En Tailandia el kratom se ha convertido en los últimos años en la droga ilegal más consumida por la población, fundamentalmente la masculina de entre 15 y 30 años, con fines recreativos. Por condicionamiento socio-cultural y religioso, el varón que aún presentando problemas de adicción trabajase y mantuviese el hogar es aceptado pero no así la mujer, lo que se traduce en una baja prevalencia de uso entre la población femenina. El perfil tradicional del usuario de kratom durante muchos años ha sido como decíamos el de un varón, de mediana edad, sin condicionamiento social característico y que lo consume principalmente en forma de hojas masticadas (Suwanlert, 1975). Esto puede haber evolucionado desde aproximadamente los años 2003-2005 hacia el consumo cada vez más frecuente por parte de la población más joven (adolescentes) de clase social pobre o desfavorecida y con perfiles simultáneos, problemáticos o patológicos respecto del uso de otras sustancias como los opiáceos (Vicknasingam et al., 2010).

La evolución a nivel local que ha tenido el uso tradicional del kratom parece estar condicionada por dos hechos relevantes. El primero se relaciona con las restricciones legales que estos países deciden emprender a mediados del siglo XIX en la denominada



“Guerra del Opio” y sus consecuencias, pues el uso indiscriminado del kratom habría influido sustancialmente a nivel económico en la zona, comprometiendo el equilibrio sostenible en la región. El kratom decide prohibirse más como una cuestión estratégica que por hacer frente a un verdadero problema y riesgo para la salud de la población. El segundo aspecto a tener en cuenta es el carácter religioso de la población y las imposiciones que la doctrina musulmana aplica respecto del uso del alcohol, pues en cierto modo el kratom ha venido siendo utilizado por la población local en forma gradual y exponencial en un contexto socio-cultural parecido al que en otros países occidentales rodea a las bebidas alcohólicas o incluso al café (Tanguay, 2011). Más adelante comentaremos el fenómeno “4x100” que implica la utilización del kratom con fines recreativos por parte de la población local.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA Y FARMACOCINÉTICA

Kratom posee una actividad psicoactiva bien descrita, de tipo dosis-dependiente, que resulta muy peculiar y que ha condicionado su uso: en pequeñas cantidades actúa como un estimulante, euforizante y anorexígeno mediante el llamado efecto “coca-like” y en mayores cantidades ofrece un efecto sedativo, depresor o inhibidor del sistema nervioso, lo que se conoce efecto “opioid-like” (Babu, McCurdy & Boyer, 2008). De entre unas diez variedades distintas del género *Mitragyna* solamente *M. speciosa* presentaría esta característica (EMCDDA, 2012). Los usuarios relatan que 5-10 minutos tras su consumo experimentan una gran sensación de felicidad,

fuerza y actividad, con intenso deseo de llevar a cabo algún trabajo manual (Suwanlert, 1975).

Como se ha dicho, mitraginina es el principal componente activo del kratom y responsable de los efectos de la sustancia. Este alcaloide presenta una alta afinidad por los receptores opioides μ (μ) y posiblemente una menor actividad sobre los receptores δ (δ) o κ (κ), aunque mayor que la morfina también sobre estos dos últimos. Conviene recordar que los receptores μ son los responsables de la analgesia, la euforia y la depresión respiratoria en el tratamiento con opiáceos (Babu et al., 2008).

La 7-HMG posee también acción antinociceptiva en modelos animales y una alta afinidad por los receptores opiáceos, incluso tras administración por vía oral (Matsumoto et al., 2004). Su potencia como agonista opiáceo es aproximadamente 13 veces la de la mitraginina y 46 la de la morfina (Takayama, 2004).

La farmacocinética de kratom y de sus principios activos no ha sido estudiada en humanos, por lo que se conoce muy poco acerca de sus características. Aunque en animal de experimentación la semivida de eliminación es muy corta (Parthasaraty et al., 2010), un caso de intoxicación subaguda en humanos mostró concentraciones de mitraginina en suero de 20 ng/mL al cabo de 14 días de la ingesta, lo que podría deberse a una saturación de las vías de eliminación o a la liberación a partir de compartimentos profundos del organismo (Kapp, Maurer, Auwarter, Winkelmann & Hermanns-Klausen, 2011). Con respecto a la biotransformación, no se conocen los metabolitos generados a partir de la mitraginina; se ha especulado en diversos estudios con la



posibilidad de que la propia 7-HMG sea un metabolito activo de la mitraginina, pero este extremo de momento no ha podido ser demostrado (Hassan et al., 2013). A partir de los datos del caso de Kapp et al. (Kapp et al., 2011) se conoce que la eliminación de mitraginina es predominantemente urinaria.

USOS TERAPÉUTICOS POTENCIALES

Ni el kratom ni la mitraginina u otros alcaloides de la planta se encuentran recogidos en las listas de sustancias restringidas de las Naciones Unidas. Algunos países miembros de la Unión Europea (Dinamarca, Letonia, Lituania, Polonia, Rumanía y Suecia) sí los recogen en las listas de sustancias controladas, mientras que Australia, Nueva Zelanda, Malasia, Birmania y Tailandia les aplican la normativa de narcóticos. En Estados Unidos se les considera sustancias de interés (*drugs of concern*) (Hassan et al., 2013), sin duda por el hecho de que se estima que son usadas por más de 40 millones de americanos con dolor crónico (Boyer, Babu, Macalino & Compton, 2007).

A pesar de los usos terapéuticos tradicionales del kratom en el sureste asiático, las primeras noticias de su consumo se asociaron con su utilización como sustituto del opio por parte de adictos a esta droga (Jansen & Prast, 1988). Desde entonces, y tras su penetración en las sociedades occidentales, la utilización terapéutica del kratom se ha dirigido fundamentalmente hacia el tratamiento del dolor crónico o hacia el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol o de opiáceos (Boyer et al., 2008) (Havemann-Reinecke, 2011). Algu-

nos estudios han sugerido que los preparados de kratom podrían tener efectos analgésicos, antipiréticos, antidiarreicos, antidepresivos y ansiolíticos y que podrían actuar además como inmunoestimulantes, antihipertensivos, antidiabéticos, antivirales y anorexígenos. Sin embargo, la falta absoluta de ensayos clínicos de la sustancia en estas indicaciones las convierten meramente en una atractiva posibilidad no sustanciada en evidencias. Si a ello añadimos, además, su controvertida seguridad y su conocida capacidad adictiva, puede concluirse que aún estamos lejos de poder utilizar el kratom o sus principios activos de una manera clínicamente reglada.

UTILIZACIÓN COMO DROGA DE ABUSO EMERGENTE

En países como Tailandia se ha producido desde principios del siglo XXI (2003-2005) un fenómeno local cambiante muy a tener en cuenta respecto del uso del kratom al aparecer nuevas formas de utilización con diversas finalidades, sobre todo por parte de la población más joven. Un ejemplo es el denominado "*cocktail 4x100*" también llamado "*one 2 call*" o los llamados "*cocktails Phi Phi*" (en referencia a las islas del mismo nombre) de gran aceptación entre la población turística.

En el "*4x100*" se combina el té de kratom (extracto acuoso obtenido por ebullición de las hojas) con una bebida rica en caféina (por ejemplo Coca-Cola®) y con algún jarabe para la tos conteniendo codeína. A lo anteriormente citado se le van añadiendo indistintamente diferentes tipos de sustancias en función de los efectos perseguidos. Se ha podido confir-



mar el uso adicional y bastante frecuente de repelentes de mosquitos por su alto contenido en aletrinas (piretroides sintéticos) (Thailand Office of the Narcotics Control Board, 2013). Pueden añadirse aleatoriamente cannabis, metanfetamina, ketamina, tramadol, alprazolam o diferentes medicamentos utilizados para tratar el resfriado común. Aunque no contrastado suficientemente, se especula con la esporádica y posible utilización del interior de los tubos fluorescentes de uso doméstico por su contenido en fósforo que actuaría o bien como adulterante o bien como “catalizador” favoreciendo el acceso de los principios activos con mayor rapidez y aumentando la intensidad de los efectos. El contenido en mercurio de estas lámparas hacen de este tipo de mezclas productos particularmente peligrosos, aunque cabe la posibilidad de que sea más un hecho mediático que un uso extendido o habitual en el consumo local del kratom en aquella región (Tanguay, 2011).

Por otro lado, kratom es hoy en día ampliamente ofrecido y fácilmente accesible a través de internet en forma de extracto en polvo, capsulas o solución y su elevada demanda ha propiciado una amplia presencia en este sentido. Sus propiedades psicoactivas tan características y su marcada capacidad agonista respecto de los receptores opioides han hecho crecer su demanda con diversas finalidades, que pueden resumirse fundamentalmente en dos: por un lado, la utilización como estimulante, euforizante o ansiolítico a bajas dosis en contextos de ocio y por otro lado el uso en procesos de retirada “doméstica” tratando de paliar el síndrome de abstinencia que producen sustancias como el alcohol o los opiáceos.

Los usuarios en este último sentido encuentran en el kratom una “solución” muy accesible, no supervisada ni restringida medicamente que les permite dar salida a situaciones que implican múltiples trabas burocráticas (Boyer et al., 2008). De la misma manera que ocurre con otras sustancias que se adquieren a través de internet, el contenido en principios activos es muy variable; en un estudio realizado con diferentes muestras de kratom adquirido de esta forma se obtuvo como resultado que contenían por término medio entre el 1.2-6.3 % de mitraginina y el 0.01-0.04 % de 7-HMG (Hassan et al., 2013), con alta probabilidad de contener otras sustancias farmacológicamente activas.

La fuerte implantación de internet junto con los motivos que argumentábamos en los apartados anteriores, han llevado al kratom a ser presentado en el auge del nuevo mercado de las denominadas “legal highs” o drogas emergentes como un producto inocuo, inofensivo y altamente eficaz, aunque la realidad parece desmentir este hecho.

“De origen natural y por tanto seguro” es un axioma con gran arraigo entre los usuarios de este tipo de productos. A medida que sus antecesores (como la marihuana sintética o las “sales de baño”) van siendo vigilados y restringidos por distintos motivos, el mercado proporciona rápidamente nuevas alternativas. “Krypton” o “K2” es el nombre de un producto ofertado en internet conteniendo fundamentalmente kratom y o-desmetiltramadol (derivado ilegal de tramadol) y que se ha relacionado con la muerte en el año 2010 de nueve usuarios en Suecia (Kronstrand, Roman, Thelander & Eriksson, 2011). También se ha relacionado el



kratom con la muerte de dos turistas canadienses en 2012 en Indonesia a través del consumo de un "cocktail 4x100", en el que se encontraba implicado también un conocido repelente de insectos, la N,N-dietiltoluamida o DEET; la polémica saltó a las páginas de los diarios y no ha sido fácil determinar con precisión la causa de la muerte (Trifunovic, 2012). Muy recientemente se publicó otra muerte en la que kratom estaba también presente junto a dextrometorfano, difenhidramina, tetrazepam y aminoclonazepam (Neerman, Frost & De-king, 2013). Estos casos, en los que kratom se consumió en asociación con otras sustancias potencialmente tóxicas, no permiten definir exactamente su papel en el desenlace fatal pero alertan acerca de su peligrosidad.

Otros efectos adversos no fatales han sido descritos también con el uso de kratom. Hepatitis tóxica (Kupferschmidt et al., 2011), colestasis (Kapp et al., 2011), convulsiones (Nelsen, Lapoint, Hodgman & Aldous, 2010) o psicosis (Suwanlert, 1975) se han recogido en la literatura, así como pérdida de peso, poliuria, estreñimiento y pigmentación oscura de piel, particularmente de las mejillas (Suwanlert, 1975). Sin embargo, su verdadera toxicidad es de momento desconocida, y probablemente se irá conociendo a medida que su uso no tradicional se vaya extendiendo en la sociedad occidental.

Su potencial adictivo, similar al de los opiáceos, queda fuera de toda duda y está descrito desde antiguo (Babu et al., 2008). El proceso es gradual y lleva acompañado un incremento de dosis y de frecuencia de uso. El síndrome de abstinencia incluye hostilidad, agresividad, insomnio, lagrimeo, rinorrea, bostezos, astenia, mialgias, dolor óseo y movimiento erráticos de

las piernas (Suwanlert, 1975). Los adictos lo describen como menos intenso que el de la morfina pero más prolongado, ya que llega a durar hasta 10 días (Boyer et al., 2008).

CONCLUSIONES

Kratom, una sustancia de origen vegetal usada con profusión en el sureste asiático tanto de manera terapéutica como recreativa, ha irrumpido con fuerza en los países occidentales gracias a las nuevas tecnologías, fundamentalmente internet, y a una evidente falta de regulación. La marcada actividad farmacológica de sus principios activos apunta a un posible uso y beneficio en un contexto clínico (depresión, adicción a otras drogas, diabetes, hipertensión u otras), mientras que su potencial de abuso convierte al kratom en una amenaza latente a la que probablemente haya que dar respuesta en los próximos años. Por estos motivos, pensamos que las actuaciones de los profesionales de la salud y de los expertos en el campo de las adicciones deben dirigirse por un lado a la realización de estudios clínicos adecuadamente diseñados en torno al kratom que definan su posible papel terapéutico en el manejo de las adicciones y, por otro, a poner en conocimiento de la sociedad los posibles riesgos asociados a su abuso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anónimo (2013). *Mitragyna speciosa*. Disponible en http://www.globinmed.com/index.php?option=com_content&view=article&id=79105:mitragyna-spec (acceso abril de 2013).

Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW (2008). Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and Kratom" *Clin Toxicol* 46(2):146-152.



- Boyer EW, Babu KM, Macalino G, Compton W (2007). Self-treatment of opioid withdrawal with a dietary supplement, kratom. *Am J Addiction* 16(5):352-356.
- Boyer EW, Babu KM, Adkins JE, McCurdy CR & Halpern, JH (2008). Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (*Mitragynia speciosa* Korth). *Addiction*. 103(6): 1048–1050.
- Chittrakarn S, Keawpradub N, Sawangja-roen K, Kansanalak S, Janchawee B (2010). The neuromuscular blockade produced by pure alkaloid, mitragynine and methanol extract of kratom leaves (*Mitragyna speciosa* Korth). *J Ethnopharmacol* 129(3):344–349.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2012). Kratom Profile. Disponible en <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/kratom> (acceso abril de 2013).
- Gong F, Gu, HP, Xu QT, Kang WY (2012). Genus *Mitragyna*: ethnomedicinal uses and pharmacological studies. *Phytopharmacology* 3(2):263–272.
- Hassan Z, Muzaimi M, Navaratnam V, Yusoff NH, Suhaimi FW, Vadivelu R et al. (2013). From kratom to mitragynine and its derivatives: physiological and behavioural effects related to use, abuse, and addiction. *Neurosci Biobehav Rev*. 37(2):138-151.
- Havemann-Reinecke U (2011). Kratom and alcohol dependence: Clinical symptoms, withdrawal treatment and pharmacological mechanisms — A case report. *Eur Psychiatry*. 26(Suppl 1):50.
- Janssen, KRL, Prast CJ (1988). Ethnopharmacology of kratom and *Mitragyna* alkaloids. *J Ethnopharmacol*. 23(1):115-119.
- Kapp FG, Maurer HH, Auwarter V, Winkelmann M, Hermanns-Klausen M (2011). Intrahepatic cholestasis following abuse of powdered kratom (*Mitragyna speciosa*). *J Med Toxicol* 7(3):227-231.
- Kronstrand R, Roman M, Thelander G, Eriksson A (2011). Unintentional fatal intoxications with mitragynine and O-desmethyltramadol from the herbal blend Krypton. *J Anal Toxicol* 35(4): 242-247.
- Kupferschmidt H, Degrandi C, Gessler M, Zahnd R (2011). Toxic hepatitis after Kratom (*Mitragyna* sp.) consumption. *Clin Toxicol*. 49(6):532.
- Matsumoto K, Horie S, Ishikawa H, Takayama H, Aimi N, Ponglux D et al. (2004). Antinociceptive effect of 7-hydroxymitragynine in mice. Discovery of an orally active opioid analgesic from the Thai medicinal herb *Mitragyna speciosa*. *Life Sci* 74(17):2143-2155.
- McWhirter L, Morris S (2010). A case report of inpatient detoxification after kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence. *Eur Addict Res*. 2010;16(4):229–231.
- Neerman MF, Frost RE, Deking J (2013). A Drug Fatality Involving Kratom. *J Forensic Sci* 58(Suppl 1):S278-S279.
- Nelsen JL, Lapoint J, Hodgman MJ, Aldous KM (2010). Seizure and coma following kratom (*Mitragyna speciosa*) exposure. *J Med Toxicol* 6(4):424–426.
- Parthasarathy S, Ramanathan S, Ismail S, Adenan MI, Mansor SM, Murugaiyah V (2010). Determination of mitragynine in plasma with solid-phase extraction and rapid HPLC–UV analysis, and its application to a pharmacoki-



netic study in rat. *Anal Bioanal Chem* 397(5): 2023–2030.

Rozylo M, Budzynska B, Biala G (2012). Legal highs – drugs of the twenty-first century. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 25(1):88-91.

Suwanlert S (1975). A study of kratom eaters in Thailand. *Bull Narcotics* 27(3):21-27.

Takayama, H (2004). Chemistry and pharmacology of analgesic indole alkaloids from the Rubiaceae plant, *Mitragyna speciosa*. *Chem Pharm Bull* 52(8):916-928.

Tanguay P (2011). Kratom in Thailand: Decriminalisation and Community Control? Series on Legislative Reform of Drug Policies Nr. 13. Disponible en <http://www.tni.org/sites/www.tni.org/files/download/kratom-briefing-dlr13.pdf> (acceso abril de 2013).

Thailand Office of the Narcotics Control Board (2013). 4x100 review. Disponible en <http://nctc.oncb.go.th/new/images/stories/article/4x100.pdf> (acceso abril de 2013).

Trifunovic, D (2012). Thailand poisonings might have been caused by DEET. *The Global Post*, August 31. Disponible en <http://www.globalpost.com/dispatch/news/regions/americas/canada/120831/thailand-poisonings-deet-kratom-phi-phi-island> (acceso abril de 2013).

Vicknasingam B, Narayanan S, Beng GT, Mansor SM (2010). The informal use of ketum (*Mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *Int J Drug Policy* 21(4):283-288.

Winstock AR, Ramsey JD (2010). Legal highs and the challenges for policy makers. *Addiction* 105(10):1685-1687.