

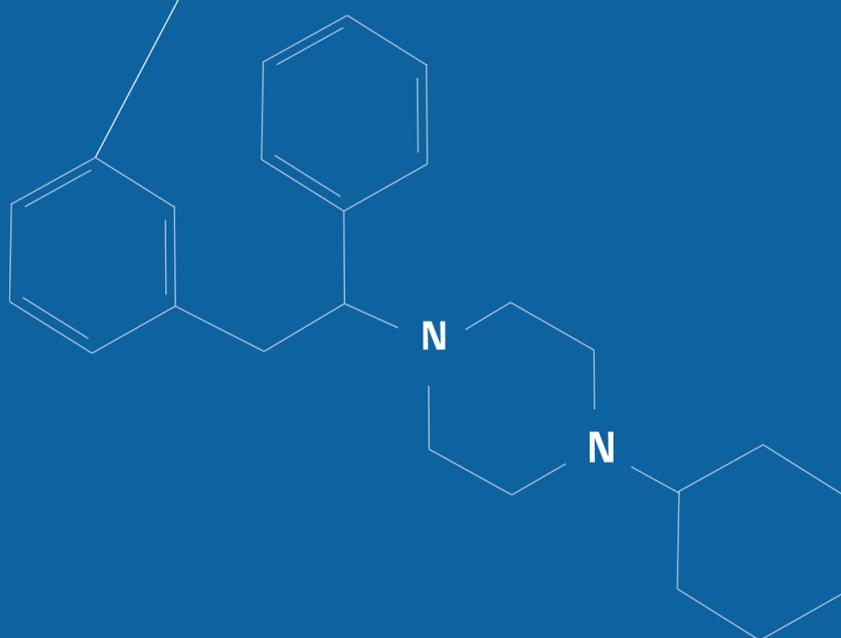


Ministerio del
Interior y
Seguridad
Pública

Gobierno de Chile

MESA NACIONAL DE NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

“Coordinación, recopilación y análisis interinstitucional de la información disponible para la actualización de los listados de drogas”



Índice

Introducción	3
Instituciones	5
Resumen ejecutivo	6
Grupo de Experto N° 1, Cannabinoides Sintéticos, Sustancias Tipo Fenciclidina, Ketamina y Otras Sustancias	
NSP: 5F-AMB, AB-CHMINACA y análogos	10
NSP: 5F-UR-144 (XLR-11), 5F-PB-22, MDMB-CHMICA y análogo	23
Cactus de San Pedro (<i>Echinopsis pachanoi</i>)	35
NSP: Metoxetamina	42
“Poppers” (Nitrito de Amilo, Butilo e Isobutilo)	53
Grupo de Experto N° 2, Feniletilaminas	
NSP: 2C-P, 2C-D y 2C-E	64
NSP: 4,4' – DMAR, 4 – FMP y 3-FPM	78
NSP: 4-FA, 3-FA, 2-FA, 4-MFA, 3-MFA y 2-MFA	93
Grupo de Experto N° 3, Otras NSP	
NSP: Fenazepam	108
NSP: Etilfenidato	117
NSP: Metiopropamina	127
NSP: Acetilfentanilo	135
NSP: AH-7921 (Doxilam)	144
NSP: MT-45	152

Introducción

El siguiente documento corresponde al segundo informe de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP). Esta mesa se constituyó en marzo de 2015, con el objetivo que las diez instituciones que la componen realicen un análisis riguroso que permita estudiar tanto las nuevas drogas aparecidas en Chile, como aquellas que aún no se han detectado en nuestro país, recomendando, en caso de ser procedente, su incorporación a los listados de control nacional. De esta manera, se responde a uno de los grandes desafíos de la política de drogas en Chile, el de sustentar con evidencia las categorizaciones de las drogas para que sean sometidas o no a control.

Con el trabajo realizado el 2016, hemos abarcado siete de los nueve grupos de NSP propuestos por la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito, destacando en esta oportunidad a los opioides sintéticos, considerados dentro de las sustancias sintéticas ilícitas como uno de los grupos más peligrosos, al que se han asignado el mayor número de muertes producidas por el consumo de NSP. Asimismo, se continuó con el estudio de los cannabinoides sintéticos, que son el grupo de sustancias más numerosas, y que han venido en muchos casos a reemplazar a drogas naturales, como la cannabis, pero con efectos significativamente mayores sobre la salud de quienes las usan. También se siguió con el análisis de las feniletilaminas, que son las más incautadas en nuestro país.

Brevemente, y al detenernos en los cannabinoides sintéticos, es pertinente también preguntarnos sobre las razones por las cuales nace una droga sintética que al buscar imitar a una natural, genera efectos perjudiciales considerablemente superiores sobre la salud. Es entonces adecuado, evaluar también como la lógica meramente prohibicionista, ha generado efectos no deseados sobre los mercados ilegales de las drogas, dando nacimiento a incentivos perversos que en muchos casos terminan afectando de mayor manera la salud pública y la seguridad.

Mientras un grupo importante de las drogas analizadas en este estudio deben entrar a las listas de control, hay otras sobre las cuales se ha decidido no hacerlo. Este es el caso del cactus San Pedro, que al menos como conclusión en el análisis actual, no cumple las características para ser una droga que debe ser objeto de la regulación penal.

Todo lo anterior, nos permite sostener que se han analizado los grupos más importantes, abarcando prácticamente la totalidad de las NSP que se conocen a la fecha independiente si están presentes o no en el territorio nacional.

Reconociendo la importancia que tiene la información basada en la evidencia como herramienta fundamental para la ciudadanía, la investigación no se limita al análisis y categorización de las sustancias. En efecto, a través de este trabajo se busca, también, informar a la población sobre la presencia y los reales efectos de estas NSP.

En este sentido, es necesario recordar que éstas drogas emergen con la intención de evadir el control impuesto sobre drogas “clásicas”, como por ejemplo el MDMA (éxtasis) o el LSD y que los usuarios las adquieren para emular los efectos de drogas ya controladas, ignorando la naturaleza o composición química de lo que están consumiendo. El desconocimiento de la droga que consumen puede desencadenar graves efectos tóxicos, incluso la muerte. Es por esto, que buscamos entregar nuevos y mejores instrumentos a la ciudadanía, para que puedan tomar decisiones de manera

informada, responsable y teniendo a disposición los antecedentes basados en la evidencia, pero por sobre todo una mirada razonable y lejos de caricaturas y exageraciones. Este tipo de iniciativas cobra especial importancia al momento de abordar la oferta de estas drogas a poblaciones de jóvenes y menores. Es aquí donde este trabajo se transforma en una herramienta de mayor efectividad para la labor educativa, preventiva y también de control sobre quienes ofrecen este tipo de sustancias a menores.

Este nuevo informe, se enmarca dentro las acciones implementadas por el Plan Nacional contra el Narcotráfico 2014-2020, generando una política coordinada en el control de nuevas sustancias, lo que ha traído como resultado mantener actualizados los listados de drogas.

No obstante, existen desafíos pendientes, como por ejemplo, el acceso expedito de la ciudadanía a esta información, precisamente para que puedan hacer uso de ésta de manera permanente. Así mismo, es necesario también seguir mejorando las tecnologías que las instituciones manejan para el reconocimiento de las NSP.

De lo señalado se desprende la importancia de esta Mesa, cuyo resultado refleja un análisis interdisciplinario de las NSP, lo que permitirá enfrentar de mejor manera el dinamismo en la oferta de este tipo de drogas.

Estamos conscientes que la categorización de drogas no basta y mucho menos que éstas estén o no prohibidas. El desafío de la política de drogas en Chile requiere de pasos progresivos hacia una regulación responsable, con identidad nacional, que logre empoderar a las personas para que, voluntariamente y de manera informada, logren decidir sobre qué tipo de relación tendrán con las drogas y sobre todo educar al resto de la población. La política de drogas enfocada en la persecución de la actividad delictual asociada a la producción y al tráfico, debe permitir que tanto las policías como quienes dedican esfuerzos a la investigación y persecución, puedan hacer uso de sus recursos de manera inteligente y proporcional, logrando así efectos sobre la raíz del problema y los eslabones superiores de la cadena de valor. Es ahí donde se consigue el mayor impacto, el impacto real, que puede tener efectos sustantivos incluso sobre otras actividades delictuales asociadas a lo ilícito.

Por último, resulta necesario reconocer al Departamento de Sustancias Químicas Controladas de la División de Seguridad Pública por liderar el desarrollo de este trabajo junto a todas de las instituciones participantes.

EDUARDO VERGARA BOLBARÁN
Jefe División de Seguridad Pública
Subsecretaría del Interior

Instituciones



Resumen Ejecutivo

Luego del trabajo realizado en la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas entre el 3 de mayo y el 1 de diciembre del año 2016, los expertos de los tres grupos elaboran la siguiente recomendación:

a) Incluir en la lista del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867, que contiene aquellas sustancias que producen dependencia física o psíquica, capaces de producir graves efectos tóxicos o daños considerables a la salud, las siguientes sustancias psicoactivas:

CANNABINOIDES SINTETICOS		
N°	Nombre Común	Nombre Químico o Nombre IUPAC
1	5F-AMB	Metil-2-([1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)-3-metilbutanoato
2	AB-CHMINACA	N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida
3	AB-PINACA	N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida
4	MAB-CHMINACA	N-[1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida
5	5F-UR-144 o XLR-11	(1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-metanona
6	UR-144	(1-pentil-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-metanona
7	MDMB-CHMICA	Metil-2-([1-(ciclohexilmetil)indol-3-carbonil]amino)-3,3-dimetilbutanoato
8	5F-PB-22	Quinolin- 8-il 1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carboxilato
SUSTANCIAS TIPO FENCICLIDINA Y KETAMINA		
9	Metoxetamina	2-(3-metoxifenil)-2-(etilamino)ciclohexanona

FENILETILAMINA		
10	2C-P	4-propil-2,5-dimetoxifenetilamina
11	2C-E	4-etil-2,5-dimetoxifenetilamina
12	2C-D	4-metil-2,5-dimetoxifenetilamina
13	4,4'-DMAR	4-metil-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina
14	4-FMP	Metil-2-(4-fluorofenil)-2-(piperidin-2-il) acetato
15	3-FPM	2-(3-fluorofenil)-3-metilmorfolina
16	4-FA	1-(4-fluorofenil)propan-2-amina
17	4-FMA	N-metil-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina
18	4-CA	1-(4-clorofenil)propan-2-amina
19	4-CMA	N-metil-1-(4-clorofenil)propan-2-amina
OTROS		
20	Etilfenidato	Etil-2-fenil-2-(piperidin-2-il) acetato
21	Metiopropamina	N-metil-1-(tiofen-2-il)propan-2-amina
22	Acetilfentanilo	N-[1-(2-feniletil)-4-piperidil]-N-fenilacetamida
23	AH-7921 (Doxilam)	3,4-dicloro-N-[[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil} benzamida
24	MT-45	1-ciclohexil-4-(1,2-difeniletil) piperazina

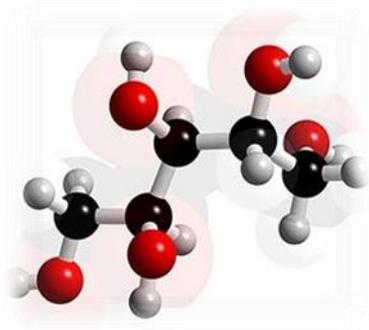
b) Incluir en la lista del artículo 2 del Decreto Supremo N° 867, que contiene aquellas sustancias que producen dependencia física o psíquica, a la siguiente sustancia psicoactiva:

OTROS		
N°	Nombre Común	Nombre IUPAC o Nombre Químico
25	Fenazepam	7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

Dentro de los motivos considerados para la recomendación de incluir estas sustancias a los listados de control nacional, se destaca **la incautación de varias de ellas en Chile**, específicamente las sustancias: 2C-P, 2C-D, 2C-E, 4-FMP y 3-FPM, lo que sugiere la presencia de un mercado para las NSP en nuestro país. Adicionalmente, **se consideraron la capacidad de las sustancias de producir considerables efectos tóxicos e incluso la muerte.**

En adición a las razones expuestas, también se tuvo en cuenta como antecedentes relevantes para la sugerencia, **la similitud de las NSP estudiadas con otras sustancias ya controladas por la normativa nacional y su aparición constante alrededor del mundo.**

Los últimos informes respecto a las Nuevas Sustancias Psicoactivas revelan que hasta Noviembre del año 2016, el número de drogas que correspondían a esta clasificación alcanza las 697, lo que demuestra el crecimiento constante del fenómeno si se compara con aquellas 26 NSP notificadas por primera vez al Sistema de Alerta Temprana de Naciones Unidas durante el año 2008.



GRUPO N°1: CANNABINOIDES SINTETICOS, SUSTANCIAS TIPO FENCICLIDINA, KETAMINA Y OTRAS SUSTANCIAS

**5F-AMB, AB-CHMINACA, 5F-UR-144 (XLR-11), 5F-PB-22, MDMB-CHMICA, CACTUS DE SAN PEDRO
(*ECHINOPSIS PACHANOI*), METOXETAMINA Y POPPERS**

Grupo de expertos N°1

Grupo de NSP: Cannabinoides Sintéticos

Informe N° 1: 5F-AMB, AB-CHMINACA y análogos

1. Antecedentes

1.1 Alcance del presente informe

Los cannabinoides sintéticos, son drogas de síntesis que buscan imitar tanto la vía de administración como los efectos psicoactivos asociados al consumo del cannabis natural. En general, este tipo de sustancias no son empleadas con fines terapéuticos, a diferencia de lo que ocurre con otros productos derivados de cannabis sativa, que se utilizan en algunos lugares del mundo para el tratamiento de ciertas patologías (dolor, emesis, anorexia y epilepsia).

Las sustancias que se analizarán en este reporte, corresponden a los cannabinoides sintéticos metil-2-([1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)-3-metilbutanoato conocido como 5F-AMB y N-([1S)-1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida denominado comúnmente como AB-CHMINACA. Estas NSP, mantienen un núcleo indazol en su composición como elemento común y se diferencian por la presencia de distintos sustituyentes en su estructura química.

Por otra parte, la información contenida en el presente estudio, puede ser utilizada para otras sustancias pertenecientes a la familia de los cannabinoides sintéticos que presenten similitud, tanto en su estructura, como en los efectos que genera su consumo.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

En un principio, los cannabinoides sintéticos se sintetizaron con el fin de ser estudiados como agentes terapéuticos¹. Sin embargo, los efectos adversos a los que comúnmente se asocian han mermado este objetivo general. Concretamente, 5F-AMB y AB-CHMINACA (Figura N°1) se han asociado con los efectos adversos característicos de esta familia de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP), incluyendo convulsiones, insuficiencia renal aguda y muerte súbita^{2,3,4}. El 5F-AMB fue reportado a Naciones Unidas por primera vez el año 2013, en tanto que AB-CHMINACA en el año 2014⁵, a través del sistema de alerta temprana (Early Warning Advisory o EWA) de nuevas

¹ Castaneto, *et al.* (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence*. vol.1, n°144, pp:12-41

² Shanks, *et al.* (2016). Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. *Forensic Science International*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017174>.

³ Wurita, *et al.* (2016). Identification and quantification of metabolites of AB-CHMINACA in a urine specimen of an abuser. *Legal Medicine* vol.19, pp: 113-118.

⁴ Tyndall, *et al.* (2015). An outbreak of acute delirium from exposure to the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Journal of Clinical Toxicology (Phila)*. vol.53, n°10, pp: 950-956.

⁵ Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

sustancias psicoactivas. Esta información, permitiría sugerir que estas NSP pertenecerían a una de las últimas tendencias en la elaboración de cannabinoides sintéticos para el mercado ilícito.

Se debe recordar que las diversas modificaciones químicas a las que son sometidas las NSP, son empleadas para evitar los controles impuestos y generar cambios en la potencia de sus efectos⁶.

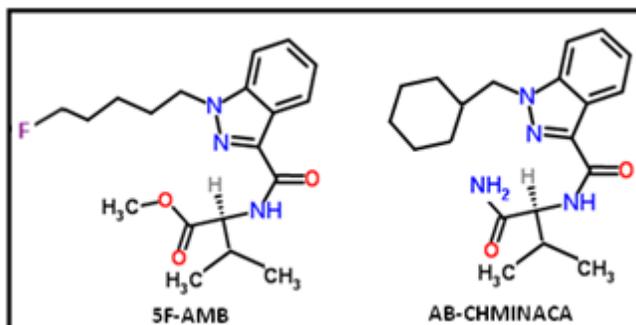


Figura N°1. Estructuras químicas 5F-AMB y AB-CHMINACA.
Extraído y modificado desde Chempider.com

1.2.2 Panorama Internacional

Los cannabinoides sintéticos son el grupo de NSP con mayor número de sustancias conocidas y por ello se encuentran ampliamente distribuidas alrededor del mundo. En el caso de 5F-AMB este fue reportado por primera vez el año 2013 desde el Continente Asiático (Israel). En el año 2014, dicha sustancia se reportó en varios países de Europa, como Suecia, Letonia, Hungría, Ucrania y Bélgica. Similar es la situación de AB-CHMINACA, la que ha sido detectada e informada, por ejemplo, desde Turquía, Letonia, Italia y Polonia durante el año 2015⁷.

Aunque el número de notificaciones asociadas a estas NPS podría considerarse escaso, ellas se encuentran disponibles en el mercado ilícito. Evidencia lo anterior, la posibilidad de adquirirlas mediante compras en sitios web como Eusynth⁸ y Research Chemicals⁹, a bajos precios (entre 0,10 y 0,20 euros una dosis de 0,5-1 mg)^{10,11}.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha de este informe, no se ha detectado la presencia de 5F-AMB y AB-CHMINACA en nuestro país, circunstancia que, no obstante, parece poco relevante para tomar la decisión de analizarlas, considerando las incautaciones previas de sustancias del tipo cannabinoides. Asimismo, es relevante considerar que diversos cannabinoides sintéticos están sujetos a los sistemas jurídicos de control que existen Chile. En efecto, ello acontece con los cannabinoides

⁶ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). "Understanding the Spice Phenomenon" Disponible en <http://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/understanding-spice-phenomenon>.

⁷ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁸ EUsynth. 5F-AMB. Disponible en: <http://eusynth.org/5f-amb.html>

⁹ Research Chemicals. AB-CHMINACA. Disponible en: <https://rcnetchemicals.com/ab-chminaca.html>

¹⁰ Drug-Forum. Cannabinoids Cannabinoids & smoking blends. Disponible en: <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=243839>

¹¹ Reddit. Drugs. Disponible en: https://www.reddit.com/r/Drugs/comments/2pnb8/abchminaca_usage_dosage/

sintéticos JWH-018, HU-210, CP-47-407, AM-2201, MAM-2201, EAM-2201, APINACA, APICA, STS-135, AB-001, 5F-APINACA y sus respectivos análogos, los que se encuentran bajo control penal mediante su incorporación en los listados del Decreto Supremo N° 867, publicado en el Diario Oficial (en adelante D.Of) el 19 de febrero de 2008, del Ministerio del Interior, que contiene el Reglamento de la ley N° 20.000, que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas (en lo sucesivo el Reglamento de la Ley N° 20.000). En materia sanitaria, el Reglamento de Productos Psicotrópicos, aprobado mediante Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud, D.Of. 20 de febrero de 1984 (en adelante el Reglamento de Productos Psicotrópicos), sólo contempla la droga 5F- APINACA.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

Al mes de mayo de 2016, se han reportado alrededor de 220 sustancias clasificadas como cannabinoides sintéticos al programa “Global SMART (Synthetic Monitoring: Analyses, Reporting and Trends)” de Naciones Unidas¹². Estos pueden agruparse según su composición química como en generaciones, dependiendo del año de aparición. Los cambios en las estructuras moleculares de las primeras generaciones de cannabinoides sintéticos, han aumentado de forma sostenida lo que podría sugerir que una de sus principales motivaciones ha sido, precisamente, evadir los controles estatales que se basan en la incorporación de sustancias a listas de carácter taxativo. Al respecto, es preciso reiterar que, pequeños cambios generan compuestos similares que los listados no contemplan. En cuanto a las sustancias analizadas en el presente reporte, y de acuerdo a su primera notificación, estas corresponden a cannabinoides sintéticos de las últimas generaciones elaboradas.

En relación a la estructura química de la NSP 5F-AMB, tal como se menciona al comienzo de este informe, ella contiene un núcleo indazol sustituido por los grupos químicos: valinato, carbonilo y 6-fluoropentilo. De esta forma, su estructura puede considerarse como la versión fluorada (incorporación una molécula de flúor) de la también NSP, metil N-[(1-pentil-1H-indazol-3-il) carbonil]-L-valinato o AMB. Es dada esta similitud que ambas sustancias se consideran análogos (Figura N°2).

La adición de un grupo flúor le otorgaría a 5F-AMB una importante selectividad por el receptor cannabinoide CB1 como también una mayor penetración de la barrera hematoencefálica¹³. En cuanto a la cadena alquílica donde se aloja el grupo flúor que diferencia esta NSP de su análogo, se ha sugerido que ella es fundamental para los efectos cannabinomiméticos, los que alcanzarían una mayor potencia cuando esta cadena mantiene un largo entre 4 y 6 carbonos¹⁴. Esta situación se cumple tanto en AMB como en 5F-AMB. Ahora bien, dadas las similitudes expuestas, podrían esperarse efectos equivalentes entre los análogos descritos, considerando incluso que su metabolismo se ha identificado como semejante, sin embargo, la NSP AMB solo ha sido recientemente notificada al Sistema de Alerta Temprana de Naciones Unidas (1 vez el 2016), por

¹² Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹³ Banister, *et al.* (2015). Effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. ACS chemical neuroscience. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25921407>

¹⁴ Appendino, G. *et al.* (2014). Recreational drug discovery: natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs. Natural Product Reports. vol. 31, n° 7, pp: 880-904.

lo que se ha estimado necesario poseer mayor información sobre ella, para estudiar su inclusión a los listados de control en nuestro país¹⁵.

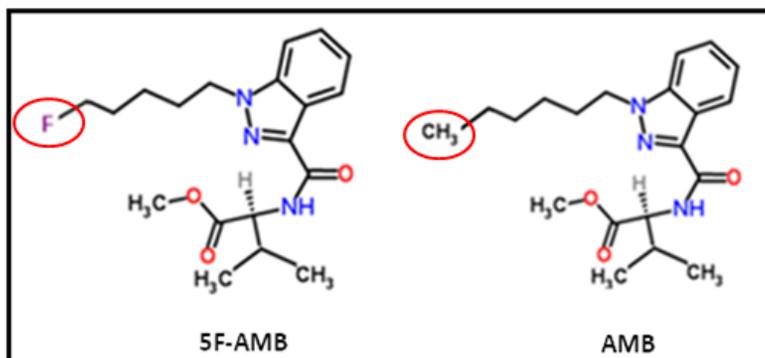


Figura N°2. Comparación de estructural entre 5F-AMB y AMB.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

Adicionalmente, en la familia de los cannabinoides sintéticos existen otros miembros que poseen una estructura química similar a 5F-AMB y, por tanto, podrían presentar efectos farmacológicos semejantes. Un ejemplo, es el caso de AB-PINACA, sustancia patentada como potencial agente terapéutico en el año 2009¹⁶. Ambas sustancias poseen un grupo indazol con núcleo central químico, diferenciándose tanto en la extensión y composición de la cadena lateral alquílica, como en el reemplazo del sustituyente valinamida por un valinmetilester (Figura N°3)^{17,18}. A pesar de las diferencias expuestas, la similitud estructural de ambas sustancias resulta evidente y permite considerarlas como análogos.

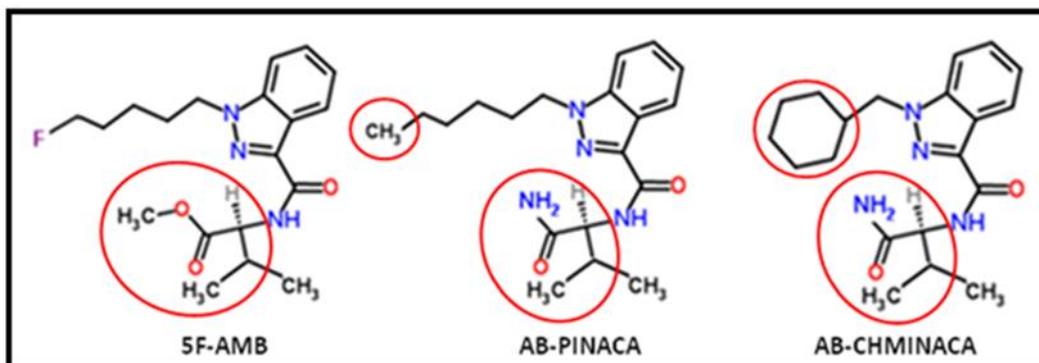


Figura N°3. Estructura de los cannabinoides sintéticos 5F-AMB, AB-PINACA y AB-CHMINACA.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

¹⁵ Andersson, M. *et al.* (2016). View Metabolic profiling of new synthetic cannabinoids AMB and 5F-AMB by human hepatocyte and liver microsomal incubations and high-resolution mass spectrometry. *Rapid communications in mass spectrometry: RCM*. vol. 30, n°8, pp: 1067-1078.

¹⁶ Indazole Derivatives, Pfizer Inc. Disponible en: [https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2009106982&recNum=140&docAn=IB2009000432&queryString=\(PA/Pfizer\)%20AND%20\(IC/C07\)%20&maxRec=1750](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2009106982&recNum=140&docAn=IB2009000432&queryString=(PA/Pfizer)%20AND%20(IC/C07)%20&maxRec=1750)

¹⁷ Wohlfarth, et al., (2015). Pentylindole/Pentylindazole Synthetic Cannabinoids and Their 5-Fluoro Analogs Produce Different Primary Metabolites: Metabolite Profiling for AB-PINACA and 5F-AB-PINACA. *The AAPS Journal*. vol.17, n°3, pp: 660-677.

¹⁸ Forensic Drug Review. 5-Fluoro- AMB. Disponible en: <http://www.forensicdrugreview.com/16>

Por su parte, el cannabinoide AB-CHMINACA, también se encuentra conformado por un núcleo estructural del tipo indazol, el cual se presenta sustituido por los grupos químicos ciclohexil, carboxamida y valinamida. Esta NSP además presenta similitud con otros cannabinoideos sintéticos, como es el caso de MAB-CHMINACA o (N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oxo-2-butanil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida). Esta última sustancia ha sido recientemente colocada bajo control temporal en los Estados Unidos¹⁹ y se ha vinculado a un caso de intoxicación severa en Japón²⁰. Es debido a estos antecedentes, como a su similitud con una de las sustancias estudiadas en este reporte, que se ha considerado importante atender su posible control.

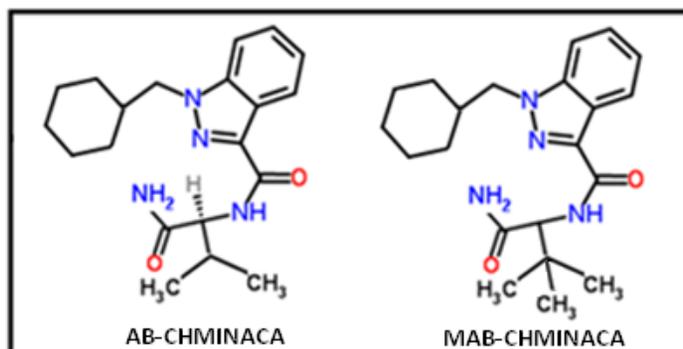


Figura N°4. Comparación de estructura química de AB-CHMINACA y MAB-CHMINACA. Extraído y modificado desde Chempider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Los cannabinoideos sintéticos son sustancias que usualmente pueden ser administradas por medio de aspiración bucal luego de su combustión (fumar), esto se logra a través de cigarrillos o pipas de agua²¹. Lo anterior, debido a que son sustancias comúnmente termoestables (no se descomponen a altas temperaturas) y lipofílicas, lo que les permite alcanzar rápidamente el torrente sanguíneo en altas concentraciones. Adicionalmente a la ruta de administración descrita, se ha documentado su consumo por vía oral en forma de polvos, comprimidos y capsulas²².

2.3 Métodos de síntesis

Al momento de efectuar éste informe, no se halló información detallada sobre los métodos para la obtención de los cannabinoideos sintéticos aquí estudiados. Sin embargo, algunos artículos publicados entregan indicios sobre la forma de elaboración de estas sustancias²³. Un ejemplo de ellos, es aquel realizado por Banister *et al.* (2015) sobre la farmacología de cannabinoideos con núcleos químicos del tipo índol e indazol. Específicamente, se sugiere el uso de un núcleo indazol

¹⁹ Drug Enforcement Administration (DEA), Department of Justice. Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of the Synthetic Cannabinoid MAB-CHMINACA into Schedule I. Final order. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26859902>

²⁰ Hasegawa, K. *et al.* (2015). Postmortem distribution of MAB-CHMINACA in body fluids and solid tissues of a human cadaver. *Forensic Toxicology*. vol. 33, pp: 380-387.

²¹ UNODC. Synthetic cannabinoids in herbal products. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf

²² Tain, S. y Fantegrossi, W. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Current Addiction Reports*. vol.1, n°2, pp: 129 – 136.

²³ Banister, S. *et al.* (2016). The pharmacology of valinate and tert-leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *ACS Chemical Neuroscience*. vol.7, n°9, pp: 3-14.

sustituido con un ácido carboxílico en la posición N°3 como precursor, el cual posteriormente es esterificado para incorporar los sustituyentes necesarios para la identidad de la molécula, es decir, 5F-AMB y AB-CHMINACA (valinmetilester y valinamida respectivamente). Posteriormente, desde el anillo indazol se remueve un átomo de hidrógeno utilizando ter-butoxido de potasio, para incorporar la cadena alquílica lateral que, finalmente, resultará de vital importancia para la afinidad cannabimimética de la molécula. Basándose en el citado estudio, es posible utilizar 1-bromo-5-fluoropentano como precursor para incorporar esta cadena lateral de 5F-AMB.

Finalmente, el éster de esta molécula se podrá hidrolizar para incorporar los restantes elementos del compuesto (p. ej. valinamida)²⁴.

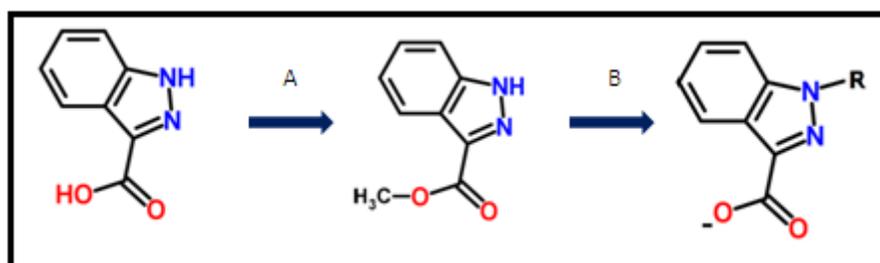


Figura N°4. Ejemplo de método para obtener cannabinoide sintéticos con núcleo indazólico. A = esterificación (ácido sulfúrico y alcohol metílico), B = Desprotonación (terbutoxido de potasio), alquilación (1 – bromo – 5 – fluoropentano) y saponificación (hidróxido de sodio). Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.4 Precusores utilizados

La síntesis dada a conocer en el trabajo conducido por Banister *et al.* (2015), considera la utilización de un núcleo indazol carboxilato como elemento clave para la consecución de cannabinoide sintéticos con un núcleo indazólico. Además, aquí se ha propuesto la utilización 1-bromo-5-fluoropentano como sustituyente para la obtención del 5F-AMB. Así, ambas sustancias pueden ser consideradas precursores en la obtención de esta NSP.

Por su parte, para el caso de AB – CHMINICA, la obtención será similar teniendo en consideración la modificación en el precursor necesario para la obtención de la cadena alquílica característica, en este caso se podría utilizar bromometil-ciclohexano²⁵.

2.5 Sustancias químicas esenciales

En cuanto a las sustancias químicas esenciales, consideradas como aquellas encargadas de proveer las “condiciones” para llevar a cabo la reacción química para la obtención de sustancias de carácter psicoactivo ilícito, se pueden identificar que cumplen aquel rol: ter-butoxido de potasio, ácido sulfúrico, alcohol metílico, hidróxido de sodio, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF), diclorometano y trifluoruro de dietilaminosulfuro.

²⁴Banister, S. *et al.* (2015). The pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADBPINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA and 5F-ADBICA. ACS Chemical Neuroscience. vol.16, n°9, pp: 1546-1559.

²⁵Longworth, M. *et al.* (2016). The 2-alkyl-2H-indazole regioisomers of synthetic cannabinoids AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA, and 5F-ABPINACA are possible manufacturing impurities with cannabimimetic activities. Forensic Toxicology. vol. 34, pp: 286-303.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de que estos tipos de cannabinoides sintéticos se sintetizen en nuestro país es alta, debido a que tanto las sustancias químicas esenciales como los precursores necesarios para su obtención, se encuentran disponibles en nuestro país. Adicionalmente, las técnicas utilizadas para la síntesis de estas drogas psicoactivas también pueden encontrarse disponibles en publicaciones científicas y académicas, además de tutoriales sin autoría expresa en internet. Esto permite que personas con cierto grado de entrenamiento en estas técnicas químicas puedan intentar su obtención.

3. **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1 Farmacología

Se ha establecido que los cannabinoides sintéticos ejercen un efecto agonista o antagonista sobre los receptores del sistema endocannabinoide. A la fecha se han identificado dos tipos de ellos: los receptores cannabinoides tipo 1 o CB1 y los receptores tipo 2 o CB2. Los receptores CB1, se encuentran principalmente expresados en neuronas cerebrales y son los que se ven involucrados en los efectos que buscan los usuarios de este tipo de sustancias²⁶. Por su parte, los receptores CB2 se ubican en tejidos relacionados al sistema inmune como el bazo y las amígdalas, y en consecuencia, no se vincularían a efectos psicoactivos. En su totalidad, el sistema endocannabinoide participa en variadas respuestas fisiológicas del organismo, como lo son la regulación del sueño y el apetito, entre otros²⁷.

5F-AMB, AB-CHIMINACA y los restantes cannabinoides sintéticos mencionados en la sección 2.1, conservan una estructura y efectos similares a otras NSP ya controladas en Chile, por ejemplo: 5F-APINACA. Estos compuestos actúan como agonistas de los receptores CB1 y CB2, buscando además simular los efectos del delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) en el organismo^{28,29}. Como es sabido, Δ -9 THC constituye el principal componente psicoactivo del cannabis natural y, por ello, es indispensable para generar dicho tipo de efectos. Como ejemplo, es posible mencionar: depresión motora, catalepsia, analgesia e hipotermia³⁰. Estos efectos se ven asociados a la aparición de ciertos efectos subjetivos, a saber: euforia, relajación y estado generalizado de bienestar³¹.

En lo referente a la sustancia 5F-AMB, estudios efectuados el año 2016 han identificado algunas características farmacológicas de esta sustancia, las que a su vez aparecen asociadas a numerosos casos de efectos adversos, algunos de ellos con resultado de muerte³². En este sentido, el estudio de Banister *et al.* (2016) demostró que la actividad *in vivo* de 5F-AMB, es similar a aquella de los

²⁶ Pertwee, R. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. *British journal of pharmacology*. vol.153, n°2, pp: 199–215.

²⁷ Lovett, C., Wood, D. Dargan, P. (2015). Pharmacology and Toxicology of the Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists. *Réanimation*. vol. 24.n°5, pp: 527-541.

²⁸ Idem.

²⁹ World Health Organization (WHO) (2014). APINACA. Critical Review Report Agenda item 4.9, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva.

³⁰ Frideri *et al.* (2006). Behavioral methods in cannabinoid research. *Methods in Molecular Medicine*. vol.123, pp: 269-290

³¹ Tain y Fantegrossi. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Current Addiction*. vol.1, n°2, pp: 129 – 136

³² Shanks, KG. y Behonick GS. (2016). Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. *Forensic science international*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017174>.

cannabinoides clásicos, afectando tanto la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca³³. Un ejemplo de esta afectación sería la generación de estados de hipotermia en sus consumidores luego de la utilización de dosis cercanas a los 3 mg/kg.

En cuanto a AB-CHMINACA, un estudio conducido por Wiley et al. (2015) mostró que esta NSP mantiene una alta afinidad por los receptores del tipo CB1, lo que podría traducirse en efectos más potentes si se compara con otros cannabinoides sintéticos con una menor afinidad³⁴. Por ejemplo, en el mismo trabajo se demostró que en los modelos animales estudiados, la potencia de AB-CHIMINACA era mayor que AB-PINACA.

A pesar de las variadas estructuras químicas que han sido identificadas en los cannabinoides sintéticos, su farmacología puede considerarse común en base a las experiencias clínicas y estudios *in vivo* en animales³⁵. Por lo mismo, se considera necesario poner atención especial en la potencia de efectos presentados por estas NSP, más allá de la clasificación a la que correspondan.

3.2 Efectos terapéuticos

En la actualidad, los cannabinoides sintéticos 5F-AMB, AB-CHMINACA, AB-PINACA y MAB-CHMINACA no mantienen ninguna aplicación terapéutica reconocida. Sin embargo, se debe mencionar que el estudio de este tipo de sustancias por parte de la comunidad científica, ha buscado entender y utilizar los efectos que surgen a partir de la interacción de estas sustancias sintéticas con el sistema endocannabinoide con fines terapéuticos. De este modo, por ejemplo, se esperan avances en terapias antieméticas, sobre restitución del apetito, analgesia y efectos anticonvulsivantes.

3.3 Efectos recreativos buscados

Como se mencionó en el ítem 3.1, los efectos producidos por las sustancias aquí referidas, pueden considerarse habituales en las NSP de la familia de cannabinoides sintéticos. En efecto, a través de la recopilación de experiencias descritas en páginas web no académicas o científicas, pero de amplio reconocimiento en el tema de NSP, como Drug-forum³⁶, se describe que el uso de 5F-AMB genera euforia y alteraciones en los sentidos, comentarios adicionales reparan que el cannabinoide sintético es muy potente y se recomienda su empleo en usuarios con experiencia. En cuanto al uso de AB-CHMINACA, en Erowid³⁷ se menciona que sus efectos recreativos se relacionan con euforia y experiencias vertiginosas que pueden llegar a ser muy fuertes, por lo que recomienda experimentar con dosis bajas.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

³³ Banister, S. et al. (2016). The pharmacology of valinate and tert-leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. ACS Chemical Neuroscience. vol.7, n°9, pp: 3-14.

³⁴ Wiley et al., (2015). AB-CHMINACA, AB-PINACA, and FUBIMINA: Affinity and Potency of Novel Synthetic Cannabinoids in producing Δ9-Tetrahydrocannabinol-Like Effects in Mice. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. vol.354, n°3, pp:328-339.

³⁵ Tain y Fantegrossi. (2014). Ob. Cit.

³⁶ Drug-Forum. Cannabinoids Cannabinoids & smoking blends (5F-AMB). Disponible en: <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=243839>

³⁷ Drug-Forum. Cannabinoids Cannabinoids & smoking blends (AB-CHMINACA). Disponible en: <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=239218>

Los cannabinoides sintéticos presentados en este reporte, se han asociado a la generación de diversos efectos adversos y tóxicos en la literatura académica. Por ejemplo, 5F-AMB produciría una disminución significativa de la frecuencia cardíaca durante 6 horas después de su administración. Estos efectos se manifestarían cuando las dosis consumidas superen los 3 mg/kg³⁸. En cuanto a AB-PINACA, uno de los análogos de 5F-AMB presentados en este reporte, su consumo generaría hipotermia y alteraciones del ritmo cardíaco, aunque en menor grado comparado con otros cannabinoides sintéticos, como el mismo 5F-AMB³⁹. Sin embargo, a pesar de encontrarse en un menor nivel comparativo, cualquier afección a la regulación de la temperatura y el sistema circulatorio puede ocasionar problemas graves para la salud.

Finalmente, en el caso de AB-CHMINACA, combinada con otros cannabinoides sintéticos, puede llegar a producir convulsiones. Asimismo, los usuarios intoxicados podrían hacer necesario el empleo de ventilación mecánica e intubación⁴⁰. Por su parte, MAB-CHMINACA se ha vinculado al menos a un caso de intoxicación severa en Japón⁴¹.

3.5 Prevalencia de consumo

De manera concordante a la información expuesta sobre la farmacología de cannabinoides sintéticos, estudios sobre la prevalencia de su consumo en grandes muestras de población son escasos, principalmente debido a la variabilidad de las nuevas sustancias psicoactivas en general. A pesar de esto, existen algunos reportes, principalmente europeos, que permiten entregar una visión respecto a esta situación. Por ejemplo, durante los años 2011-12 en Inglaterra, a través de la “British Crime Survey” se determinó que el consumo de cannabinoides sintéticos en la población entre 16-59 años alcanzaba un 0,2 y 0,1% respectivamente. Por su parte, en Francia durante el 2014 se realizó una encuesta entre población de 16-59 años, donde el 1,7 % declaró el consumo de Spice⁴². Se debe destacar que estos datos hacen referencia al consumo de cannabinoides sintéticos en general, y no necesariamente a las NSP estudiadas en este informe.

En relación a nuestro país, la única fuente de información que hace referencia al consumo de estas sustancias es el Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (2014) elaborado por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), el cual en su sección “Consumo de otras drogas” da a conocer una prevalencia de consumo durante el año 2014 de un 0,5%, para la población general, siendo el rango de edad entre 12 y 18 años, el que mostró un mayor porcentaje de consumo⁴³.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

³⁸ Banister, S. et al. (2016). The pharmacology of valinate and tert-leucinate synthetic cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *ACS Chemical Neuroscience*. vol.7, n°9, pp: 3-14.

³⁹ Wiley et al, (2015). AB-CHMINACA, AB-PINACA, and FUBIMINA: Affinity and Potency of Novel Synthetic Cannabinoids in producing Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-Like Effects in Mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. vol.354, n°3, pp: 328-339.

⁴⁰ Tyndall, et al., (2015). An outbreak of acute delirium from exposure to the synthetic cannabinoid AB-CHMINACA. *Journal of Clinical Toxicology (Phila)*. vol.53, n°10, pp: 950-956.

⁴¹ Hasegawa. K. et al. (2015). Postmortem distribution of MAB-CHMINACA in body fluids and solid tissues of a human cadaver. *Forensic Toxicology*. vol. 33, pp: 380-387.

⁴² Lovett, C., Wood, D. Dargan, P. (2015). Pharmacology and Toxicology of the Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists. *Réanimation*. vol. 24.n°5, pp: 527-541.

⁴³ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

Tanto 5F-AMB, AB-CHMINACA, y las demás sustancias señaladas en este reporte, presentan tanto una similitud estructural como en sus efectos (tanto deseados como adversos) con otras sustancias controladas en la legislación nacional. Ejemplos de estas sustancias son: AM-2201, APINACA, APICA y el mismo Δ -9-THC. Estas semejanzas, sugieren lo importante del análisis respecto a la inclusión de estas sustancias a los listados de control nacional.

4. Estatus Normativo

4.1 Regulación Internacional

Los cannabinoides sintéticos son “sustancias con características estructurales que les permiten vincularse con uno de los receptores de cannabinoides conocidos, es decir, CB1 o CB2”⁴⁴. Debido a la modificación constante de su estructura química, quedan al margen de las listas que contemplan los principales Tratados internacionales, permitiendo o facilitando su uso indebido al amparo de una aparente “legalidad”. En efecto, 5F-AMB y AB-CHMINACA al no estar incorporadas en la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes (en lo sucesivo la Convención de 1961), ni en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 (en adelante el Convenio de 1971)⁴⁵, tampoco es aplicable la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas (en los siguientes reportes la Convención de 1988)⁴⁶. Lo anterior, se traduce en que los Estados Partes no están obligados a implementar las medidas de carácter administrativo o penal que prescriben los referidos acuerdos internacionales.

La variación que demuestran los componentes de los cannabinoides sintéticos, con el objeto de marginarlos de los sistemas de control, podría explicar la gran cantidad de estas NSP que se encuentran disponibles en el mercado. Esto supone un grave peligro para los consumidores, toda vez que desconocen sus elementos y el riesgo que suponen para la salud⁴⁷. Por esta razón, los países han modificado sus legislaciones internas, a fin de controlar el incremento de este tipo de drogas.

En este sentido, la Unión Europea, a través del Sistema de Alerta Temprana (*EWS*) permite el intercambio de información en casos de detección de nuevas drogas de tipo sintético, a fin que los países miembros adopten las medidas legislativas necesarias para controlar las nuevas drogas halladas. A la fecha de este reporte, la medida adoptada por la Unión Europea es la única respuesta regional de la que se tiene conocimiento⁴⁸.

Concretamente, 5F-AMB se encuentra bajo control en países como Japón, Suecia y Alemania⁴⁹. Concerniente a AB-CHMINACA, esta se encuentra fiscalizada en Estados Unidos y Suecia⁵⁰.

⁴⁴ UNODC (2015). Segmento especial; cannabinoides sintéticos: datos principales sobre el grupo más numeroso y dinámico dentro de las NSP. P. 3. Disponible en : https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_13_spanish_web.pdf

⁴⁵ UNODC. (2013). The challenge of New Psychoactive Substances – Global Smart Program. Acceso Mayo 2016: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

⁴⁶ Esto se debe a que la Convención de 1988 no contiene listados específicos de estupefacientes o sustancias sicotrópicas, remitiéndose en sus definiciones y listas de sustancias a las Convenciones de 1961 y 1971.

⁴⁷ *Ibidem*. P. 3

⁴⁸ *Ibidem*. P. 27

⁴⁹ *Undesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Bundesrepublik. Deutschland.* http://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/anlage_ii.html

⁵⁰ NAMSDDL. (2015). Changes to State Controlled Substance Schedules: Bill Status Update.

El año 2015, en China la Food and Drug Administration (CFDA) en conjunto con el Ministerio de Salud Pública establecieron un listado de control de sustancias estupefacientes y psicotrópicas sin uso médico. Esta lista somete a regulación, junto a otras nuevas sustancias psicoactivas, los cannabinoides sintéticos 5F-AMB, AB-CHMINACA y AB-PINACA⁵¹. De manera similar, Alemania a través de la ley sobre circulación de estupefacientes incorporó en las listas de drogas controladas a los cannabinoides sintéticos AB-PINACA y AB-CHMINACA⁵².

4.2 Chile

Es relevante recordar que nuestro país es parte de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, del Convenio de 1971 sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 y de la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988.

Ello supone, en términos generales, adoptar las medidas legislativas o reglamentarias, ya sea de carácter administrativo o penal, que sean necesarias, para permitir el control y sancionar el uso ilícito de las sustancias señaladas.

4.2.1 Control Penal

En el Derecho positivo chileno, el control penal se encuentra en la Ley N° 20.000, que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas, publicada en el D. Of el 16 de febrero de 2005. Este cuerpo legislativo, es complementado por el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior que aprueba el Reglamento de la ley N° 20.000. Entre otras materias, dicho reglamento establece las sustancias o drogas estupefacientes productoras de dependencia física o síquica, distinguiendo entre las que son capaces de producir graves efectos tóxicos o daños considerables a la salud, también conocidas como “drogas duras” (artículo 1°), de aquellas que no tienen aptitud para provocar estos efectos, las denominadas “drogas blandas” (artículo 2°). El sistema opera sobre la base de dos listados (artículos 1° y 2°) que establecen taxativamente las sustancias estupefacientes o psicotrópicas.

Expuesto lo anterior, se debe indicar que el Reglamento de la Ley N° 20.000, no incluye en ninguna de sus listas a los cannabinoides sintéticos 5F-AMB, AB-CHMINACA, MAB-CHMINACA o AB-PINACA. Ahora bien, cabe tener presente que a través del Decreto N° 1524, del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, de 30 de enero del 2016, se incorporaron al Reglamento, los cannabinoides sintéticos APINACA y 5F-APINACA, cuyas estructuras químicas contienen el mismo núcleo químico (indazol) y efectos que 5F-AMB, AB-CHMINACA, MAB-CHMINACA y AB-PINACA.

4.2.2 Control Administrativo

En materia administrativa, se habla de control preventivo o a posteriori, según sea su finalidad la de precaver la ejecución de un acto contrario a derecho, o las de perseguir las responsabilidades derivadas de un acto que ya se ejecutó con transgresión de ley⁵³. Este tipo de control contempla

⁵¹ International Narcotics Control Board (INCB). Project ION-“New ‘Non-Medical Narcotic Drugs and Psychotropic Substance Regulation’ in China. Notice N°. 7 / 2015

⁵² Ministerio Federal de Justicia y Protección del Consumidor. Ley sobre la circulación de estupefacientes (Apéndice II). Disponible en: www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/anlage_ii.html

⁵³ Siva Cimma E. (1969). *Derecho Administrativo Chileno y Comparado*. T II. pp. 150-151.

diversas medidas de fiscalización, por ejemplo: i) Prohibición o limitación de uso a fines médicos y científicos ii) Régimen de licencias, iii) Sistemas de fiscalización sobre las personas o empresas autorizadas, iv) Recetas médicas para su despacho o suministro a particulares v) Advertencia en los paquetes y propaganda, vi) Mantener Registros de existencias y transacciones, vii) Prohibiciones o limitaciones a la importación y exportación.

En nuestro país, el control administrativo sobre estupefacientes y sustancias sicotrópica se realiza, fundamentalmente, a través de listados contenidos en dos Reglamentos, a saber: el Reglamento de Estupefacientes, contenido en el Decreto Supremo N° 404, del Ministerio de Salud, publicado en el D. Of. el 20 de febrero de 1984 (en adelante el Reglamento de Estupefacientes) y el Reglamento de Productos Psicotrópicos, dictado mediante Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud, publicado en el D. Of. el 20 de febrero de 1984 (en lo sucesivo el Reglamento de Productos Psicotrópicos).

El Reglamento de Productos Psicotrópicos no incluye, en ninguna de sus listas, a los cannabinoides sintéticos 5F-AMB, AB-CHMINACA y AB - PINACA. Ahora bien, es del caso recordar que mediante la dictación del Decreto N° 84, del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, de 7 de diciembre del 2015, se incorporó a dicho Reglamento el cannabinoide sintético 5F-APINACA.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana⁵⁴

Los cannabinoides sintéticos 5F-AMB y AB-CHMINACA son nuevas sustancias psicoactivas que aún no se han notificado en nuestro país, sin embargo, el 2015 fue incautado 5F-APINACA, sustancia que conserva similitud estructural y tóxica con las NSP anteriormente mencionadas, lo que demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de cannabinoides sintéticos. En el caso de estas NSP, según la casuística nacional, los consumidores adquieren estas drogas tratando de conseguir efectos similares a la cannabis sativa y a su componente activo (THC), pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. Al encontrarse habitualmente impregnados en material vegetal, no permite su distribución homogénea, lo que aumenta el riesgo en los consumidores.

Por otro lado, las organizaciones criminales dedicadas al tráfico de estas sustancias no se preocupan de conocer sus efectos nocivos, sino solo la composición química que presentan, evitando que se encuentren bajo control en el país.

Las dosis necesarias para generar efectos deseados en los consumidores son bajas (1mg), por lo que el tráfico de apenas 100 gramos (equivalente a un millón de dosis aprox.), significa poder recibir ingresos económicos altísimos en millones de pesos. Lo anterior, representa una oportunidad para quienes quisieran realizar transacciones con los cannabinoides sintéticos.

⁵⁴ La jurisprudencia del Tribunal Constitucional de España, se ha encargado de precisar que la seguridad ciudadana supone la protección de personas y bienes frente a las acciones violentas, agresiones o situaciones de peligro. De este modo, la noción opuesta que supone la inseguridad ciudadana se distingue por aspectos como el aislamiento de las personas, el abandono y progresiva degradación de espacios públicos, un mayor riesgo de conductas violentas, la adopción de medidas de protección social, todo lo cual provoca la demanda social de mayor seguridad (Vidales Rodríguez, Caty [2012], "Seguridad Ciudadana, Políticas de Seguridad y Estrategias Policiales" en *Estudios Penales y Criminológicos*, v. Xxxii)

5.2 Salud Pública⁵⁵

Información sobre Potencial Adictivo: La acción predominante de una gran cantidad de cannabinoides sintéticos que actúan sobre los receptores CB1, han demostrado producir cambios significativos en el comportamiento de los consumidores. Un estudio realizado por Cha *et al.* (2014) demostró que los cannabinoides sintéticos JWH-073, 081 y 210 tienen un potencial de dependencia psicológica. Estos cannabinoides sintéticos conservan una estructura similar a los cannabinoides estudiados en este informe.

Información sobre Nivel de toxicidad: El informe realizado por Shanks, *et al.* (2016) describe una muerte asociada a 5F-AMB como única sustancia toxicológica detectada⁵⁶. En cuanto a la NSP MAB-CHMINACA, un estudio post-mortem realizado el 2015 por Hasegawa *et al.* demostró que el consumo de este cannabinoide sintético, puede ser altamente tóxico al encontrarse una alta concentración en el hígado, riñón, páncreas y músculo del corazón. Encontrándose, además, en sangre y líquido pericárdico.

5.3 Recomendación

Por los antecedentes y análisis contenidos en el presente informe, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, las siguientes nuevas sustancias psicoactivas:

1. 5F-AMB o Metil-2-([1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-il]carbonil)amino)-3-metilbutanoato.
2. AB-CHMINACA o N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida.
3. AB- PINACA o N-[(1S)-1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida.
4. MAB-CHMINACA o N-[1-(aminocarbonil)-2,2-dimetilpropil]-1-(ciclohexilmetil)-1H-indazol-3-carboxamida

⁵⁵ Una definición que ha generado consenso, tanto doctrinal como jurisprudencial señala que salud pública es: "(...) la salud física y mental de aquel sector de la colectividad que pueda verse afectado por el efecto nocivo de las sustancias prohibidas, a lo que debe añadirse el peligro que el delito supone para la libertad de los individuos afectados, como consecuencia de la eventual dependencia física o síquica a que el consumo frecuente de las mismas puede producir, con las derivaciones negativas de marginación social que lleva consigo la drogadicción. La medida de peligro para estos bienes jurídicos, se encuentra en la difusión incontrolable de las sustancias prohibidas, ya que de ese modo tales sustancias son puestas ilícitamente a disposición de los consumidores finales" (Politoff, Sergio; Matus, Jean Pierre y Ramírez, María Cecilia, *Lecciones de Derecho Penal Chileno. Parte Especial*, 2ª edic., p. 574)

⁵⁶ Shanks, et al. (2016). Death after use of the synthetic cannabinoid 5F-AMB. *Forensic Science International*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27017174>.

Grupo de expertos N°1

Grupo de NSP: Cannabinoides Sintéticos

Informe N° 2: 5F-UR-144 (XLR-11), 5F-PB-22, MDMB-CHMICA y análogo

1. Antecedentes

1.1 Alcance del presente informe

Las sustancias analizadas en este reporte corresponden a 3 cannabinoides sintéticos, específicamente: [1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il](2,2,3,3-tetrametilciclopropil)metanona, también denominado 5F-UR-144 o XLR-11; Metil-2-[[1-(ciclohexilmetil)indol-3-carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoato, denominado comúnmente MDMB-CHMICA y, finalmente Quinolin-8-il 1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carboxilato o 5F-PB-22.

Las 3 NSP, presentan el grupo químico indol como estructura molecular base, con distintos grupos sustituyentes en su conformación. Es debido a esta similitud, que se estimó pertinente analizar estas sustancias de manera conjunta.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Como se mencionó en el informe previo (NSP N°1), muchos de los cannabinoides sintéticos poseen un origen común asociado al estudio de potenciales agentes terapéuticos que interaccionen con el sistema endocannabinoide. Sin embargo, ellos fueron descartados debido a que sus efectos adversos sobrepasaron los proyectados beneficios¹. En relación a las NSP revisadas en este informe, no fue posible identificar de manera concreta su aparición en el mercado ilícito, pero si se conocen las fechas en las cuales fueron notificadas primeramente al EWA establecido por Naciones Unidas. La información obtenida desde este sistema indica que las NSP analizadas corresponderían a drogas de reciente aparición en el mercado de sustancias ilícitas. En efecto, 5F-UR-144 fue identificada por primera vez en el año 2012, 5F-PB-22 fue notificada por primera vez el año 2013, mientras que MDMB-CHMICA el año 2014. Estas fechas sitúan a las NSP estudiadas dentro de las últimas generaciones de cannabinoides sintéticos comercializados.

¹ Castaneto, et al, (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. Drug and Alcohol Dependence. 1;144:12-41

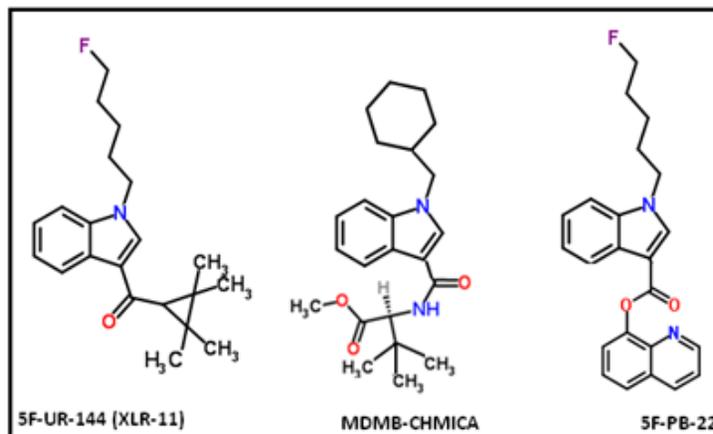


Figura N°1. Estructuras químicas de 5F-UR-144, MDMB-CHMICA y 5F-PB-22.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

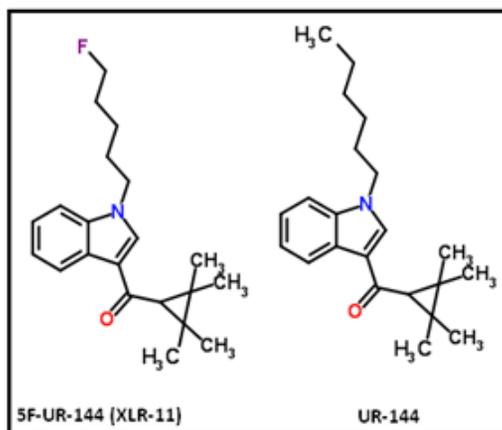


Figura N°2. Estructuras químicas de 5F-UR-144 y su análogo UR-144.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

1.2.2. Panorama Internacional

De acuerdo con la Oficina contra la Droga y el Crimen de Naciones Unidas (UNODC), 5F-UR-144 fue reportado por primera vez en el año 2012, por diversos países europeos, por ejemplo: Alemania, Francia, España, Suecia y Polonia, además de Nueva Zelanda, Australia, Japón, Estados Unidos y Canadá. Por su parte, 5F-PB-22, fue incautado el año 2013 en países de Europa y Asia como Francia e Israel, mientras que el 2014 desde Japón, Turquía, Rumania, Suecia, Letonia y Bélgica. Finalmente, en el caso de MDMB-CHMICA, su aparición fue constatada por primera vez en el año 2014 desde Hungría y el año siguiente, desde Francia, Polonia, Lituania, el Reino Unido y Estados Unidos, entre otros.

Por otra parte, además de estas notificaciones formales, se considera que estas sustancias podrían encontrarse en diversos países, debido a que ellos pueden ser adquiridos en sitios *web* como, Chemicalwire² y Official Benzofury y luego ser despachadas donde se requiera³. Los precios no

² Chemical Wire. 5F-PN22. Disponible en: <http://chemicalwire.com/5f-pb22.html>

³ Official Benzofury. UR-144. Disponible en: <http://www.officialbenzofury.net/products/UR%252d144.html>

serían excesivos y permitirían la adquisición de las dosis necesarias para obtener efectos recreativos: 0,15 y 0,20 libras la dosis (considerando una dosis de 0,5-1 mg).

1.2.3 Situación en Chile

Como se indicó en el estudio precedente, algunas NSP catalogadas como cannabinoides sintéticos ya se encuentran bajo control en nuestro país. El número total corresponde a 21 NSP, dentro de las que se pueden mencionar: STS – 135, JWH – 122 y 5F – APINACA. Por otro lado, en marzo de 2016, la Brigada de Antinarcóticos de la Policía de Investigaciones efectuó la incautación del cannabinoide sintético 5F-UR-144, el que no se encuentra controlado en nuestro país. Es importante considerar que la molécula UR-144, es un análogo de la NSP incautada y los cannabinoides sintéticos MDMB-CHMICA y 5F-PB-22 conservan una estructura molecular similar, por lo que se estableció necesario incluirlos en este análisis.

2. **Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención**

2.1 Estructura química base

El gran número de cannabinoides sintéticos que se han reportado alrededor del mundo, aproximadamente 220, ha motivado intentos por clasificarlos de acuerdo a sus similitudes en estructura química⁴. Una descripción química de las NSP aquí presentadas, debe comenzar con la presencia del núcleo central indol. Este núcleo ha sido previamente identificado en diversos cannabinoides sintéticos y podría considerarse común en la configuración de estas sustancias psicoactivas⁵. Los restantes grupos químicos presentes en las NSP aquí referidas, son diferentes entre sí y les entregan particularidades a estas sustancias.

Comenzando con el cannabinoide 5F-UR-144, su molécula está conformada por una cadena lateral alquílica de 5 carbonos y un grupo flúor, además de un conector metanona y un grupo ciclopropilo. Esto además del núcleo indol previamente descrito. Teniendo presente esta configuración, parece necesario considerar en este informe al análogo no fluorado de 5F-UR-144, conocido como UR-144. Entre estas moléculas solo se diferencian por la presencia de un grupo metilo en la cadena lateral alquílica donde se encuentra el grupo flúor en 5F-UR-144 (Figura n°3).

En lo referente a la NSP 5F-PB-22, esta posee tanto el núcleo indol como la cadena lateral alquílica sustituida por una molécula de flúor en semejanza con la ya descrita 5F-UR-144. Las diferencias se presentan en la presencia de un grupo carboxilato como conector entre el núcleo indol y el grupo unido que en este caso se trata un grupo quinoleína. Por su parte, MDMB-CHMICA es aquel que mantiene mayores diferencias con las restantes estructuras, presentando solo como analogía al grupo indol central. Como rasgos distintivos dentro del grupo de NSP aquí presentadas, se puede mencionar que MDMB-CHMICA posee una estructura cíclica (ciclohexilo) en vez de una cadena alquílica líneal y además un conector carboxamida unido a un grupo valinato.

Las diferencias estructurales mencionadas, determinarán en gran medida la farmacología de la sustancia y, en definitiva, los efectos que sienten sus consumidores. Por ejemplo, se ha señalado

⁴ Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁵ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cannabinoids in Europe. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids>.

que para alcanzar una mayor selectividad por los receptores CB1 es recomendable que las moléculas cannabinomiméticas presenten en su estructura una cadena alquílica de entre 4 y 6 carbonos⁶. Esta selectividad, logrará que los efectos obtenidos tras el consumo, se relacionen de manera más directa a los efectos psicoactivos obtenidos tras el uso de cannabis natural⁷. Todas las sustancias aquí estudiadas, mantienen en su estructura la cadena y extensión requeridas para estos efectos. Incluso aquella que no la posee (MDMB-CHMICA), mantiene otros elementos que también han sido asociados a actividad sobre el receptor CB1, por ejemplo: núcleo indol y carboxamida⁸. Además, se ha postulado que la potencia de esta última sustancia también se ve afectada por la lipofilicidad de su grupo conector carboxamida⁹. Por lo anterior, es esperado que las sustancias aquí estudiadas presenten una significativa potencia de sus efectos, incluso superior a Δ -9-THC.

Por su parte, los cannabinoides sintéticos 5F-UR-144 y UR-144, se diferencian solo por el cambio de un grupo halógeno (Flúor) en la cadena lateral. Esta sola modificación del grupo funcional podría otorgarle una importante selectividad sobre los receptores de cannabinoides, en el caso del 5F-UR-144 tiene una mayor afinidad por el receptor CB1, en cambio UR-144 posee una mayor afinidad por el receptor CB2^{10,11}.

Finalmente, es posible identificar algunos cannabinoides sintéticos que actuarán sobre receptores CB2, los que relacionarían con efectos sobre la inflamación, osteoporosis, incluso sobre el crecimiento de tumores. En particular, un estudio conducido por Manera (2007), mostró que algunas sustancias cannabinomiméticas con grupos quinoleína presentaban una importante selectividad por los receptores CB2¹². Esto invitaría a pensar que sustancias como 5F-PB-22 presentarían efectos asociados al receptor CB2, además de aquellos sobre el CB1. Sin embargo, es necesario señalar que estas observaciones deben ser leídas con precaución, pues aún no existe información oficial o concreta sobre la relación estructura-actividad para las sustancias aquí referidas.

⁶ Appendino, et al, (2014). Recreational drug discovery: natural products as lead structures for the synthesis of smart drugs. *Natural Product Reports*. vol. 31, n° 7, pp: 880-904.

⁷ Moreira F. et al, (2009). Central side-effects of therapies based on CB1 cannabinoid receptor agonists and antagonists: focus on anxiety and depression. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. vol.23, n°1, pp: 133-144.

⁸ World Health Organization (WHO). MDMB-CHMICA, Critical Review Report, Agenda Item 4.9. Geneva 2016. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.9_MDMB-CHMICA_CritReview.pdf?ua=1

⁹ Idem.

¹⁰ Appendino, et al. (2014) Ob.Cit.

¹¹ First Metabolic Profile of XLR-11, a Novel Synthetic Cannabinoid, Obtained by Using Human Hepatocytes and High-Resolution Mass Spectrometry Wohlfarth, et al. *Clinical Chemistry* 59:11 1638–1648 (2013)

¹² Manera, C. et al. (2007). New 1, 8-naphthyridine and quinoline derivatives as CB2 selective agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. vol.1, n°17, pp: 6505-6510

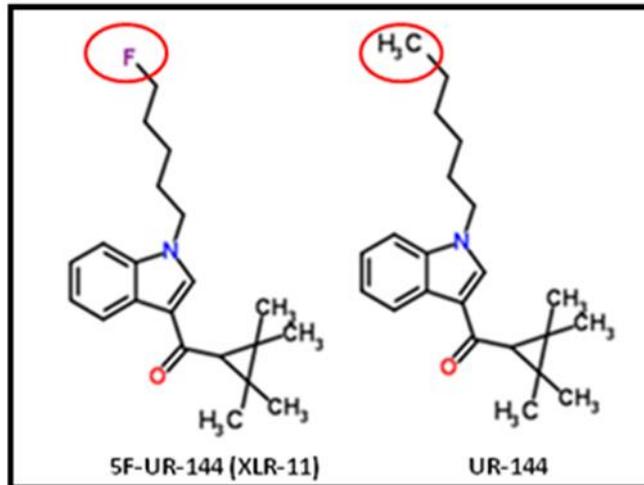


Figura N°3. Comparación de las estructuras químicas de 5F-UR-144 y UR. Extraído y modificado desde Chemspider.com

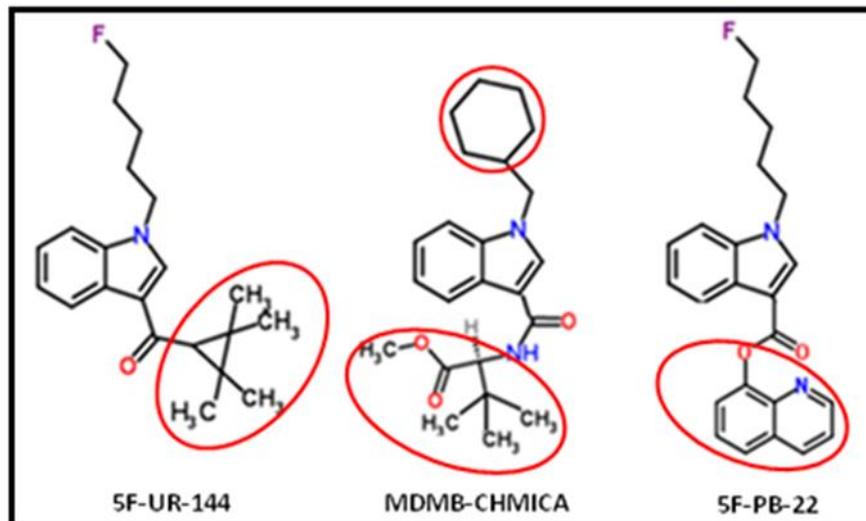


Figura N°4. Comparación entre las estructuras químicas de 5F-UR-144, MDMB – CHMICA y 5F-PB-22. Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

En cuanto a su presentación, estas sustancias pueden encontrarse en variadas formas físicas, a saber: sólido (comprimidos) y líquido (para cigarrillos electrónicos)¹³. Con todo, la forma más común de presentación es en mezclas listas para fumar, compuestas de material vegetal al cual ha sido incorporado el o los cannabinoides sintéticos. El señalado proceso puede conseguirse con las NSP en estado sólido o en solución mediante la utilización de un solvente adecuado (p. ej. acetona).

¹³ EMCDDA. Informe Europeo sobre Drogas 2016: Tendencias y Novedades. pp. 14.

En cuanto a las vías de administración, estas se relacionan directamente con las formas físicas en las que se encuentran las sustancias. Sobre ellas es posible señalar que la vía más común será la inhalación a través de los pulmones de los vapores generados por la combustión del material (cigarrillo o vaporizador). También se ha descrito el consumo de la sustancia por vía oral, aunque la inhalación de vapores sería preferida¹⁴. Esto debido a que existen características fisicoquímicas (termoestabilidad) que unidas a su condición química lipofílica, permite su administración en cigarrillos electrónicos. De esta manera, alcanzan rápidamente altas concentraciones en el organismo¹⁵.

2.3 Métodos de síntesis

En cuanto a los métodos para la obtención de los cannabinoides sintéticos aquí analizados, el trabajo de Banister *et al.* (2015), entrega indicativos sobre cómo se podrían obtener estas sustancias¹⁶. Para ejemplificar la ruta sintética señalada, se expondrá brevemente la obtención de la NSP, MDMB-CHMICA.

En base al estudio señalado, la síntesis de MDMB-CHMICA, podría realizarse tratando un grupo indol con hidruro de sodio y alquilarlo con un halogenuro de alquilo adecuado (p. ej. bromuro de ciclohexilo) para conseguir un N-ciclohexilindol (a). Finalmente, para obtener la NSP indicada, se utilizaría anhídrido trifluoroacético (hidrólisis alcalina) para formar el ácido carboxílico que podrá ser tratado con una amina adecuada, como metil-tertleucinato (b)¹⁷.

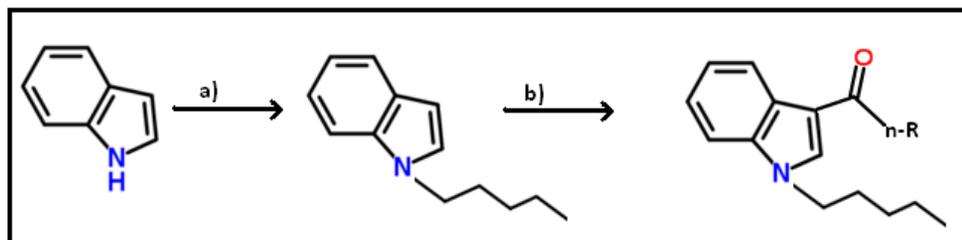


Figura N°5. Esquema para la síntesis de cannabinoides sintéticos con núcleo químico del tipo indol. Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.4 Precursores utilizados

El procedimiento de síntesis, extraído y adaptado desde la publicación de Banister, utilizaría tanto el anillo indol y bromuro de ciclohexilo como elementos precursores para la síntesis del núcleo químico del cannabinoide MDMB-CHMICA. De manera análoga, las restantes NSP aquí estudiadas podrán ser obtenidas mediante la utilización de indol como sustancia precursora.

¹⁴ UNODC. Synthetic cannabinoids in herbal products. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf

¹⁵ Tain y Fantegrossi. (2014). *Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. Current Addiction*. vol.1, n°2, pp. 129 – 136.

¹⁶ Banister, SD,(2015). The pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADBPINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA and 5F-ADBICA. *ACS chemical neuroscience*. vol.16, n°9, pp: 1546-1559.

¹⁷ WHO.MDMB-CHMICA, Critical Review Report, Agenda Item 4.9. Geneva 2016. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.9_MDMB-CHMICA_CritReview.pdf?ua=1

2.5 Sustancias químicas esenciales

Desde el modelo de síntesis expuesto, se puede identificar la utilización de las siguientes sustancias químicas esenciales: hidruro de sodio, anhídrido trifluoroacético y metil-tertleucinato.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La información en esta sección es concordante con aquella expuesta en el mismo punto 2.6 del informe N°1, y por lo mismo el lector debe remitirse a ella.

3. **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1 Farmacología

En general, los cannabinoides sintéticos son consumidos con la intención de imitar los efectos del cannabinoide natural Δ -9-THC, el que se relaciona a la producción de 4 efectos farmacológicos clásicos, a saber: depresión motora, catalepsia, analgesia e hipotermia¹⁸.

En relación a los cannabinoides señalados en este informe, un estudio realizado en el año 2014, por Gurney *et al.* mostró que UR-144 y 5F-UR-144 actúan como agonistas totales¹⁹ y son dosis dependiente. Estas características determinarían su gran potencia como cannabinomiméticos y posibilitarían la ocurrencia de graves efectos adversos como la pérdida de la sensación del dolor, hipotermia, catalepsia y supresión de la actividad locomotora²⁰. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, en su “Critical Review” del año 2016, tanto 5F-UR-144 como UR-144, muestran una mayor potencia en sus efectos que Δ -9-THC²¹.

Por otro lado, se ha determinado que el núcleo indol e incorporación de halógenos (en este caso flúor), representa un intento de los fabricantes para aumentar la potencia de estas sustancias.

En cuanto a la potencia del cannabinoide sintético 5F-PB-22²², la “Drug Enforcement Administration (DEA)” de los Estados Unidos, ha sugerido que es superior que aquella de cannabinoide natural Δ -9-THC, lo que indicaría que son necesarias menores cantidades para producir los efectos buscados por sus consumidores²³.

En el caso del MDMB-CHMICA, también se ha determinado su calidad de agonista completo de los receptores CB1 y se ha comparado con otros cannabinoides sintéticos como el JWH – 018 (controlado en nuestro país). La sustancia MDMB-CHMICA ha demostrado que una posee EC50 (concentración máxima efectiva media) menor que JWH-018, es decir, necesita una menor

¹⁸ Fride et al, (2006). Behavioral methods in cannabinoid research. Methods in molecular medicine. Vol.123, pp: 269-290.

¹⁹ Aquella sustancia que se une a un receptor determinado e induce su máximo efecto.

²⁰ Gurney et al, (2014). Pharmacology, Toxicology, and Adverse Effects of Synthetic Cannabinoid Drugs. Forensic science review. vol.26, n°1, pp:53-78.

²¹ WHO. XLR-11, Critical Review Report, Agenda Item 4.9. Geneva 2016. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.12_XLR-11_CritReview.pdf

²² Abouchedid et al. (2016). Acute Toxicity Associated with Use of 5F-Derivations of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists with Analytical Confirmation. Journal of Medical Toxicology. vol.12, n°4, pp: 396 - 401

²³ Drug Enforcement Administration (DEA). PB-22 and 5F-PB-22. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/spice/pb22.pdf

concentración en el organismo para producir sus efectos²⁴. Su alta potencia como agonista CB1, se relacionaría con la presencia del sustituyente químico terc-butilo, además de otros factores mencionados en 2.1, el cual se ha determinado empíricamente produce un aumento en la actividad y selectividad de aquellos cannabinoides sintéticos que la poseen²⁵.

3.2 Efectos terapéuticos

Desde su inicio, el estudio de los cannabinoides sintéticos por parte de la comunidad científica se ha orientado a fines terapéuticos. Con dicho propósito, han buscado entender y utilizar los efectos que surgen a partir de la interacción de estas sustancias sintéticas con el sistema endocannabinoide. De este modo, se esperan avances en terapias antieméticas, sobre restitución del apetito, analgesia y efectos anticonvulsivantes. Sin embargo, a la fecha de este reporte, de las tres sustancias analizadas, ninguna mantiene aplicación terapéutica reconocida.

3.3 Efectos recreativos buscados

A través de la recopilación de experiencias descritas en páginas *web*, donde se relatan las experiencias y se intercambia información sobre NSP, como Drug-forum²⁶, registra que los efectos buscados por las sustancias analizadas en el presente reporte, son similares a aquellas generadas por otros cannabinoides sintéticos, como lo son euforia, risa y sensación de bienestar²⁷. A estas descripciones, se pueden agregar aquellas clásicas mencionadas para agonistas de receptores CB1, tales como efectos ansiolíticos, sedación y somnolencia²⁸. Por ejemplo, se indica que 5F-UR-144 en dosis menores a 1 mg, genera euforia y alteraciones en los sentidos. Asimismo, las experiencias señalan que se trata de un cannabinoide sintético muy potente cuando se superan los 4mg, incluso podría generar crisis psicóticas.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Dentro de la información técnica disponible, se indica que 5F-UR-144 a través del vapor que se genera por combustión durante el acto de fumar, sería capaz de generar inestabilidad en el ADN de las células que se encuentran en el tracto respiratorio, lo que podría generar tumores y finalmente algún cáncer en el sistema respiratorio²⁹. Así mismo, se ha asociado a variados efectos adversos, por ejemplo: lesión aguda del riñón, alteración en los glóbulos blancos, aumento de creatina y urea en la sangre, hallazgos de proteínas y de sangre en la orina. Es relevante consignar, que existen informes que dan cuenta de casos de muerte por consumo de cannabinoides sintéticos, en los que se identificó únicamente la sustancia 5F-UR-144 como responsable³⁰. De manera similar, su análogo UR-144, se ha asociado a variados efectos adversos como: náuseas, vómitos, agitación suave, ataques de pánico, contracciones involuntarias musculares, confusión,

²⁴ EMCDDA. Joint Reports MDMB-CHMICA. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2873/2016.4528_WEB.pdf

²⁵ Idem.

²⁶ Drug Forum. Cannabinoids & smoking blends (5F-UR-144). Disponible en: <https://drugs-forum.com/forum/showthread.php?t=181961>

²⁷ European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (EMCDDA). JOINT REPORT: MDMB-CHMICA. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2873/2016.4528_WEB.pdf

²⁸ EMCDDA. Cannabis drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>.

²⁹ WHO. XLR-11, Critical Review Report, Agenda Item 4.9. Geneva 2016. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.12_XLR-11_CritReview.pdf

³⁰ Shanks, K. et al.(2015). Case Reports of Synthetic Cannabinoid XLR-11 Associated Fatalities. Forensic Science International. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25979131>

somnolencia, dilatación de las pupilas, alteraciones del ritmo cardíaco e hipocalcemia³¹. Adicionalmente, parece necesario destacar que existen estudios como el conducido por Lemos (2014), donde se indica cómo afecta el consumo de estas NSP la habilidad para conducir vehículos motorizados y como podrían producirse muertes causadas de manera indirecta por esta sustancia debido a accidentes de tránsito³².

Por otra parte, MDMB-CHMICA también ha sido analizada por organismos científicos e internacionales vinculados al tema de las NSP. De hecho, el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanía (OEDT) ha reportado que algunos efectos adversos asociados al consumo de esta sustancia, a saber: acidosis respiratoria, reducción del nivel de conciencia, midriasis, alteraciones del ritmo cardíaco y convulsiones³³. Adicionalmente, publica que al mes de enero del 2016, 36 intoxicaciones se habían asociado al consumo de MDMB -CHMICA dentro del territorio europeo, de las cuales 13 han resultado fatales³⁴.

Finalmente, algunas publicaciones han identificado efectos adversos luego del consumo de 5F-PB-22. Para ilustrar, una investigación conducida por Gatch y Forster en el año 2015, se demostró que el consumo de esta esta NSP puede producir una disminución de la actividad locomotora durante un tiempo máximo de 150 minutos, situación que además del riesgo intrínseco que posee, es relevante en el caso que algún usuario decidiese conducir algún vehículo luego de consumirla³⁵.

Asimismo, un peer review conducido por Tournebize *et al.* (2016), estudió 114 casos de intoxicaciones que se presentaron en diversos servicios de urgencia e identificó el consumo de 5F-PB-22 como uno de los más prevalentes en estos casos (5%), alcanzado el mismo porcentaje que otros cannabinoides sintéticos controlados tanto nacional como internacionalmente, por ejemplo: AM-2201³⁶. Este reporte sugirió que el consumo de esta sustancia estaría asociada a efectos adversos tales como: severa taquicardia y agitación, crisis hipertensivas, convulsiones y daños renales. Además, en el mismo trabajo, se detectaron dos intoxicaciones fatales luego del consumo de 5F-PB-22. Las autopsias realizadas mostraron vasocongestión pulmonar, edema pulmonar, inflamación necrótica, congestión en el hígado, bazo y riñones³⁷.

3.5 Prevalencia de consumo

Como ya se ha mencionado previamente, la información respecto al consumo de estas sustancias es limitada. Aun así, existen ciertos antecedentes vinculados a consumo en el continente americano que merecen ser destacados. Por ejemplo, de acuerdo a la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), en su Informe del Uso de Drogas en las Américas (2015), se indica que en Estados Unidos el 5,8% de los estudiantes de grado N°12 (17 años) declaró haber consumido cannabinoides sintéticos durante el año 2014. Por su parte, en Canadá

³¹ WHO. UR-144. Critical Review Report Agenda item 4.8, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_8_Review.pdf

³² Lemos NP, (2014). Driving under the influence of synthetic cannabinoid receptor agonist XLR-11. Journal of Forensic Science. vol. 59, n°6, pp:1679-1683

³³ Hill et al, (2016). Clinical toxicity following analytically confirmed use of the synthetic cannabinoid receptor agonist MDMB-CHMICA. A report from the Identification of Novel psychoActive substances (IONA) study. Clinical Toxicology. vol.54, n°8, pp:638-643

³⁴ EMCDDA. EU EARLY WARNING SYSTEM ALERT. Disponible en: https://legal-high-inhaltsstoffe.de/sites/default/files/uploads/eu-ews-rcs-al-2016-0002_mdmb-chemica.pdf.

³⁵ Behonick, G. et al, (2014). Four Postmortem Case Reports with Quantitative Detection of the Synthetic Cannabinoid, 5F-PB-22. Journal of Analytical Toxicology. vol.38, n° 8, pp: 559–562.

³⁶ Tournebize, J., Gibaja, V. y Kahn, JP. (2016). Acute Effects of Synthetic Cannabinoids: Update 2015. Substance Abuse. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27715709>.

³⁷ Idem.

entre los años 2012 y 2013, encuestas realizadas a estudiantes de 7° y 12° año (aprox. 13 y 17 años), sugirieron el consumo de un 1,7% de los entrevistados³⁸.

Por otro lado, y tal como se ha expuesto en informes previos sobre cannabinoides sintéticos elaborados por la Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas de Chile, el único antecedente concreto sobre el consumo de estas sustancias en nuestro país es aquel señalado Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (2014), elaborado por el SENDA, el cual indica que durante el 2014, el 0,5% de la población habría consumido “marihuana sintética”³⁹.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

Las sustancias aquí analizadas, 5F-PB-22, MDMB-CHMICA y 5F-UR-144 (XLR-11), así como su análogo UR-144, presentan tanto similitud en sus efectos (deseados y adversos) como, en algunos casos, en sus estructuras con otras sustancias controladas en la legislación nacional. Ejemplos de estas sustancias son: AM-2201, APINACA, APICA y la misma Δ -9-THC. Estas semejanzas, sugieren lo importante del análisis respecto a la inclusión de estas sustancias a los listados de control nacional.

4. Estatus Normativo

4.1 Regulación Internacional

Los cannabinoides sintéticos estudiados, no se encuentran en ninguna de las listas del Convenio Sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

En China, el año 2015, la Food and Drug Administration (CFDA) en conjunto con el Ministerio de Salud Pública de ese país, incluyeron en su reglamento de control a las NSP 5F-PB-22, MDMB-CHMICA, 5F-UR-144 y UR-144⁴⁰.

Por su parte, 5F-UR-144, ha sido controlada y prohibida en Nueva Zelanda⁴¹. En Estados Unidos⁴², están sujetos a control 5F-UR-144 y 5-F-PB-22, las que se encuentran incorporadas en las listas de la Controlled Substances Act⁴³.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

El Reglamento de la Ley N° 20.000 no contempla en sus listados los cannabinoides sintéticos 5F-PB-22, MDMB-CHMICA, 5F-UR-144 y el análogo UR-144.

³⁸ Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Informe del Uso de Drogas en las Américas : 2015. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209>

³⁹ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

⁴⁰ International Narcotics Control Board (INCB). Project ION-“New ‘Non-Medical Narcotic Drugs and Psychotropic Substance Regulation’ in China. Notice N°. 7 / 2015

⁴¹ The New Zealand Gazette. (2013). *Temporary Class Drug Notice*.

⁴² DEA. (2013). *DEA Makes Three More “Fake Pot” Drugs Temporarily Illegal Today*

⁴³ http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/spice/pb22.pdf

Ahora bien, el Decreto Nº 1524, del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, de 30 de enero de 2016, incorporó a dicho reglamento, los cannabinoides sintéticos STS-135 y APICA, los que mantienen similitud con las NSP aquí analizadas, en lo que se refiere a la estructura química y efectos adversos.

4.2.2 Control Administrativo

De forma similar a lo que ocurre en el ámbito penal, no existe un control administrativo sobre 5F-PB-22, MDMB-CHMICA, 5F-UR-144 y UR-144, por cuanto el Decreto Supremo Nº 405, tampoco las incluye en sus listas.

5. **Consideraciones Finales**

5.1 Seguridad Ciudadana

Los cannabinoides sintéticos MDMB-CHMICA y 5F-PB-22 son nuevas sustancias psicoactivas que aún no se han notificado en Chile, sin embargo, en marzo del 2016 fue incautado el 5F-UR-144 (XLR-11), una sustancia que conserva similitud estructural y tóxica con las NSP anteriormente mencionadas. Aquel suceso se vincularía a la existencia de un mercado para la comercialización de cannabinoides sintéticos en nuestro país. Las sustancias indicadas a la fecha no tienen utilidad terapéutica reconocida y poseen una mayor afinidad hacia los receptores cannabinoides en comparación al Δ -9-THC, lo que puede generar efectos de mayor intensidad en sus consumidores, así como también mayor severidad en los efectos adversos.

Como se indicó en el informe anterior, las organizaciones criminales dedicadas al tráfico de estas sustancias no se preocupan de conocer sus efectos nocivos, sino solo la composición química que presentan, evitando que se encuentren bajo control en el país.

5.2 Salud Pública

Información sobre Potencial Adictivo: En cuanto al potencial de riesgo de abuso del cannabinoide sintético MDMB-CHMICA, existe información de usuarios auto-reportadas en sitios web como Erowid, en donde se describe la necesidad de su consumo. Los cannabinoides sintéticos JWH-018 y JWH-073, conservan el mismo núcleo en la estructura que el MDMB-CHMICA y estudios en animales han concluido que, debido a la corta duración de acción, podrían tener un potencial de abuso y dependencia⁴⁴.

El Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) de Estados Unidos, comunica que el potencial abuso de la UR-144 y XLR-11 se asocia con su capacidad para evocar efectos farmacológicos similares a los producidos por otras sustancias que tienen un alto potencial de abuso, como el JWH-018⁴⁵.

Información sobre Nivel de toxicidad: El uso de XLR-11, se encuentra asociado a toxicidad renal⁴⁶. El estudio realizado por Adamowicz el 2016, infiere en que el consumo concomitante de MDMB-

⁴⁴ EMCDDA. (2016). Europol Joint Report on a new psychoactive substance: methyl 2-[[1-(cyclohexylmethyl)indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate (MDMB-CHMICA). pág. 12-13.

⁴⁵ DEA. Diversion Control Division – Rules 2015. Disponible en: http://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2015/fr0514.htm

⁴⁶ Buser et al, (2014). Acute kidney injury associated with smoking synthetic cannabinoid. Clinical Toxicology.vol.52, n°7, pp:664-73.

CHMICA y alcohol, produce una disminución del rendimiento cardíaco, pérdida de conciencia y una eventual falla orgánica, con resultado fatal en los sujetos consumidores.

5.3 Recomendación

En virtud de los antecedentes y análisis contenidos en el presente informe, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, las siguientes NSP:

1. 5F-UR-144 o XLR-11 o (1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-metanona.
2. UR-144 o (1-pentil-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilciclopropil)-metanona.
3. MDMB-CHMICA o Metil-2-[[1-(ciclohexilmetil)indol-3-carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoato.
4. 5F-PB-22 o Quinolin-8-il 1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carboxilato.

Grupo de expertos N°1

Grupo de NSP: No es considera una NSP

Informe N° 3: Cactus de San Pedro (*Echinopsis pachanoi*)

1. Antecedentes

1.1 Alcance del presente informe

El siguiente reporte analizará, entre otros aspectos, la estructura, efectos farmacológicos, tóxicos, terapéuticos, así como el estatus legal, de la planta denominada San Pedro (*Echinopsis Pachanoi*). Cabe señalar que este cactus no es considerado, en *stricto sensu*, como una NSP por instituciones como UNODC y el Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías (EMCDDA). Esto se debería principalmente a que su consumo no se considera reciente, ni ha sufrido un crecimiento explosivo alrededor del mundo. A lo anterior se debe agregar que algunos países contemplan una regulación jurídica diferenciada en lo relativo a su uso, debido a sus propiedades terapéuticas, las que se llevan a cabo en ceremonias rituales con fines curativos (Ecuador y Perú)¹.

Con todo, el presente informe incluye la referida planta, debido a que uno de sus componentes (mescalina), corresponde a una sustancia que produce efectos alucinógenos y por tal motivo es considera una sustancia psicotrópica por el Reglamento de la Ley N° 20.000.

En efecto, la elección del Cactus de San Pedro, obedece, por una parte, a su potencial de uso como droga recreativa y, por otro, a los riesgos para la salud que podría traer consigo su consumo.

1.2 Introducción

1.2.1 Antecedentes

El cactus de San Pedro es una especie de planta perteneciente a la familia de las Cactaceae, como “el peyote” (*Lophophora williamsii*), las que crecen espontáneamente en tierras áridas y se distribuyen sobre el territorio del continente americano, particularmente en el norte de Chile.

Como ya se adelantó, el uso del Cactus de San Pedro, se ha relacionado con la medicina tradicional y la obtención de experiencias enteógenas. En su estructura contiene mescalina, su principal sustancia psicoactiva, un alcaloide que conserva la estructura base de la feniletilamina, y que presenta propiedades alucinógenas².

La mescalina, ha sido utilizada durante siglos de manera indirecta a través de productos extraídos de diversas plantas, en culturas indígenas y en algunos pueblos de países andinos se continúa empleando, especialmente en Perú³.

¹ Traditional medicine applied by the Saraguro yachakkuna: a preliminary approach to the use of sacred and psychoactive plant species in the southern region of Ecuador Chabaco Armijos, corresponding autor 1 J Ethnobiol Ethnomed. 2014; 10: 26.

² Carod y Vázquez. (2006). *Mescaline and the San Pedro cactus ritual: archaeological and ethnographic evidence in northern Peru*. B. Rev Neurol. 16-30; 42(8):489-98.

³ Idem

Al día de hoy, se sigue utilizando en ceremonias nocturnas con carácter medicinal, sometiendo el cactus de San Pedro a un proceso de decocción (específicamente decocto), para obtener un aumento en la percepción de los sentidos. No obstante, si la concentración es alta o es bebida en cantidades superiores a las que se emplean con fines terapéuticos (uno o dos vasos), se pueden generar efectos psicodélicos⁴.

1.2.2 Panorama internacional

En base a experiencias descritas en páginas web como Erowid⁵, se pueden leer reportes acerca del uso de San Pedro en Estados Unidos, aproximadamente desde el año 1992. Esta información se refiere a su preparación y cultivo, así como a la posibilidad de adquirirla con facilidad en el comercio local.

En Europa se podría sugerir que existe consumo recreativo de San Pedro, toda vez que en países como España o Inglaterra, existe venta de semillas de *Echinopsis pachanoi*, pudiendo incluso adquirirse la planta^{6,7}.

1.2.3 Situación en Chile

En el norte de Chile crece de manera natural una gran variedad del género del cactus *Echinopsis*⁸, siendo la especie "*pachanoi*" la que podría contener un porcentaje de concentración de mescalina considerable para uso recreativo, aunque debido a la dificultad que representa la regulación de la dosis (proceso de decocción) se podrían generar efectos adversos, similares a los síntomas de la psicosis aguda, si es que se administran dosis altas⁹.

En nuestro país el año 2010, el segundo tribunal oral penal de Santiago determinó que la venta de cactus de San Pedro, se asoció al delito de "tráfico ilícito de pequeñas cantidades de sustancias sicotrópicas"¹⁰.

2. **Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención**

2.1 Estructura química base

Varios estudios han indicado a la mescalina como el principal componente psicoactivo del cactus de San Pedro. Esta sustancia que mantiene la estructura base de la feniletilamina (figura N°2), podría encontrarse en variadas concentraciones dependiendo el lugar de cultivo. En este sentido, el estudio de Ogunbodede *et al.* (2010), efectuó una revisión de diversos trabajos donde se reportó la concentración de mescalina en *E. pachanoi*. De acuerdo a la referida investigación, la

⁴ Christian Rättsch. (1998). The Encyclopedia of Psychoactive Plants: Ethnopharmacology and Its Applications. Editorial Inner Traditions/Bear&Co.

⁵ Erowid. THE CACTUS GROWER'S FILE. Disponible en: https://www.erowid.org/plants/cacti/cacti_growers_guide.shtml

⁶ Azarius. San Pedro (*Echinopsis Pachanoi*) - paquete de cultivo. Disponible en: https://azarius.es/smartshop/live_plants/san_pedro_growkit/

⁷ Cactus Shop. TRICHOCEREUS. Disponible en: http://cactusshop.co.uk/index.php?id_category=259&controller=category

⁸ Señoret, F. y Acosta, J. (2013). Cactáceas Nativas De Chile. Corporación Chilena de la Madera (CORMA). Pág. 18,26,101-116.

⁹ Kovacic, P. y Somanathan, R (2009). Novel, unifying mechanism for mescaline in the central nervous system electrochemistry, catechol redox metabolite, receptor, cell signaling and structure activity relationships. Oxidative medicine and cellular longevity. vol. 2, n° 4, pp: 181-190.

¹⁰ La Tercera. Declaran culpable de tráfico a hombre por rituales a base de cactus alucinógeno. Disponible en: <http://www.latercera.com/noticia/declaran-culpable-de-trafico-a-hombre-por-rituales-a-base-de-cactus-alucinogeno/>

concentración en el cactus de San Pedro podría variar entre un 0% hasta un 4,7%¹¹. Aun cuando no se poseen datos específicos sobre la concentración de mescalina en los productos elaborados artesanalmente, para usos recreativos, la información disponible apunta a que se trata de soluciones concentradas, debido al alto tiempo de hervor (aprox. 8 horas) requerido para eliminar los excesos de agua¹².

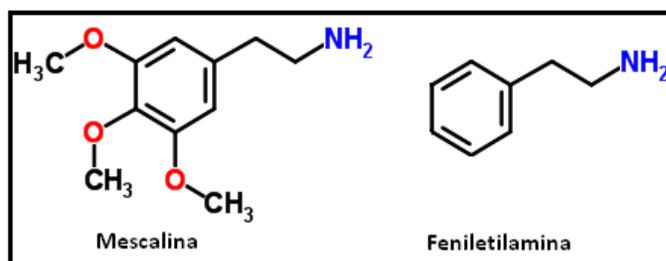


Figura N°2. Comparación de estructuras químicas de Mescalina y Feniletilamina.
Extraído y modificado desde Chempider.com

En cuanto a la mescalina, los homólogos monosustituidos por grupos metoxi son inactivos. Sin embargo, los análogos donde se modifican los sustituyentes del anillo (sobre todo en posición *meta*), como por ejemplo el 2,5-dimetoxifenil, genera un aumento en la potencia¹³.

2.2 Método de obtención

El contenido de mescalina de este cactus puede variar significativamente, dependiendo si se extrae de la planta fresca o seca. La administración suele ser por vía oral, una vez concluido el proceso de preparación, el que consiste en la filtración de la pulpa extraída del cactus, para posteriormente hervir la solución. Con prescindencia del tipo de mescalina, se recomienda ingerir en períodos de 30 minutos, para reducir el impacto potencial de náusea¹⁴. En cuanto a la preservación de la solución extraída, se sugiere refrigerarla, por un plazo máximo de una semana¹⁵.

2.3 Precursos utilizados y Sustancias químicas esenciales

Al tratarse de una droga de carácter natural, no requiere de la utilización de sustancias químicas para su obtención. Por ejemplo, una típica extracción solo requerirá la utilización de agua y aplicación de temperatura¹⁶.

2.4 Probabilidad de obtención y extracción en Chile

¹¹ Ogunbodede, O. et al (2010). New mescaline concentrations from 14 taxa/cultivars of *Echinopsis* spp. (Cactaceae) ("San Pedro") and their relevance to shamanic practice. *Journal of Ethnopharmacology*. vol.131, pp: 356-362.

¹² Kvits, L. y Moraes, M. (2006). Plantas psicoactivas. *Botánica Económica de los Andes Centrales*. pp: 294-312.

¹³ Kovacic, P. y Somanathan, R. (2009). Novel, unifying mechanism for mescaline in the central nervous system electrochemistry, catechol redox metabolite, receptor, cell signaling and structure activity relationships. *Oxidative medicine and cellular longevity*. vol. 2, n° 4, pp: 181-190.

¹⁴ Erowid. THE CACTUS GROWER'S FILE. Disponible en: https://www.erowid.org/plants/cacti/cacti_growers_guide.shtml

¹⁵ Erowid. Cooking San Pedro-San Pedro Preparation 2 by Steve Barton. Disponible en: https://www.erowid.org/plants/cacti/cacti_preparation2.shtml

¹⁶ Kvits, L. y Moraes, M. (2006). Plantas psicoactivas. *Botánica Económica de los Andes Centrales*. pp: 294-312.

Al tratarse de una planta que crece de manera natural en el norte de nuestro país, resulta incuestionable que la posibilidad de obtenerla o consumirla en nuestro país, es significativa.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

Como se expuso *supra*, el cactus de San Pedro se ha utilizado por siglos por las culturas andinas. Específicamente, en Chile y Perú los primeros estudios etnobotánicos registrados, se remontan a la década del 40 del siglo pasado, asociando el cactus a efectos alucinógenos.

Aunque sus efectos no han sido estudiados científicamente, en la actualidad son reconocidos por curanderos y vendedores de hierbas en Perú, quienes hasta la fecha la emplean para tratar un gran número de patologías médicas¹⁷. Asimismo, el cactus de San Pedro es utilizado en ceremonias de curación en Ecuador¹⁸. En cuanto al mecanismo de acción de su componente activo (mescalina), existen estudios que indican sus cualidades alucinógenas debido a que actúa principalmente a nivel serotoninérgico (receptores 5-HT_{1A/2A/B/C}) y adicionalmente, también ha mostrado una actividad dopaminérgica¹⁹.

A nivel clínico la mescalina tendría una acción psicodélica similar a la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y al éxtasis (MDMA), en donde los efectos que pueden desarrollarse son los siguientes: euforia, alucinaciones, despersonalización y la psicosis²⁰.

Un estudio desarrollado por Block *et al.* (1952), quienes investigaron el metabolismo de la mescalina en animales, demostró que una gran parte de la mescalina se combina con proteínas en el hígado y es excretada en cantidades variables sin alteración²¹. Los efectos de la mescalina son dosis dependiente, es decir dependiendo de cuanto consume el usuario pueden presentarse mayores efectos en la modulación de la locomoción, la exploración y la función cognitiva²².

3.2 Efectos terapéuticos

Debido a su capacidad para producir náuseas y vómitos (efecto emético) se utiliza como bebida purgante en algunos países andinos como Ecuador y Perú, a fin de eliminar del organismo impurezas e intoxicaciones²³. La ingestión de la bebida, al causar vómitos, eliminaría agentes que afectan la salud del paciente. Estos efectos terapéuticos son aceptados dentro de la medicina popular andina en conjunto con otros usos que se describen en la tabla N°1²⁴.

¹⁷ Bussmann, R. (2013). The Globalization of Traditional Medicine in Northern Peru: From Shamanism to Molecules. Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24454490>

¹⁸ Armijos C, Cota I, Gonzalez, S. Traditional medicine applied by the Saraguro yachakkuna: a preliminary approach to the use of sacred and psychoactive plant species in the southern region of Ecuador. Journal of ethnobiology and ethnomedicine [electronic resource]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24565054>

¹⁹ Kyzar *et al.* (2012). Effects of hallucinogenic agents mescaline and phencyclidine on zebrafish behavior and physiology. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. Vol. 37, pp. 194–202.

²⁰ Zeller (1976). Mescaline: its Effects on Learning Rate and Dopamine Metabolism in Goldfish (*Carassius auratus*) Department of Biochemistry. Pp. 1453-1454.

²¹ Block *et al.* (1952). Physiology of the 14C-radioactive mescaline in animal experiment II. Distribution of radioactivity in organs in relation to time. Physiol Chem. Vol. 290, pp. 230–236

²² Hermle *et al.* (1992). Mescaline-induced psychopathological, neuropsychological, and neurometabolic effects in normal subjects: experimental psychosis as a tool for psychiatric research. Biol Psychiatry. Vol. 32, pp. 976-991.

²³ Idem.

²⁴ Idem.

Usos Terapéuticos	Preparación	Formas de Administración
Emético o purgante	El jugo del cactus se mezcla con otros preparados de plantas	Se bebe mientras el paciente está en ayunas (por un máximo de tres días)
Para tratar la ansiedad	Una hoja San Pedro se añade a 1 litro de infusión preparada con otras plantas consideradas ansiolíticas	La infusión se bebe durante varios días, hasta que el paciente se recupere
Como un desinfectante y antiinflamatorio	La pulpa cocida se utiliza como vendaje	La parte afectada se lava y se coloca el vendaje

Tabla N°1. Usos terapéuticos, preparación y forma de administración de San Pedro en países andinos (Ecuador y Perú).
Extraído y modificado desde referencia²⁵

3.3 Efectos recreativos buscados

A través de la recopilación de experiencias descritas en páginas *web* no académicas, aunque de amplio reconocimiento en el tema de NSP^{26,27} se describe que, para obtener una experiencia recreativa normal con el uso de San Pedro, se necesitan de 340 a 450 gramos de la planta, para preparar la solución o jugo. Estas experiencias han sido descritas como “viajes” que alteran suavemente los sentidos.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Existe información científica desde hace décadas, que confirma el efecto emético del San Pedro, asociando sus efectos adversos y/o terapéuticos (purgante) a náuseas y vómitos²⁸.

En cuanto a la toxicidad de mescalina, esta puede desarrollar estados "agudos" y "crónicos", ocasionando efectos adversos importantes como rigidez muscular y temblor. En el estudio realizado en animales por Zeller *et al.* (1976), demostró que tras la administración de dosis consideradas elevadas para mescalina, se puede sugerir que el mecanismo de acción se relaciona a una pérdida de concentración de la neurotransmisora dopamina²⁹.

La dosis letal de sulfato de mescalina es de 370mg/kg (en ratas)³⁰. Si consideramos que para obtener 22 gramos de mescalina pura (los suficientes para producir un efecto letal en una persona de 60 kg), se necesitaría más de un kilogramo de la planta San Pedro, preparados en un decocto que sobrepasaría los 5 litros, los cuales resultarían muy difíciles de beber en un periodo corto de tiempo, dado por el volumen y su efecto emético (vómitos).

3.5 Prevalencia de consumo

²⁵ Armijos C, Cota I, Gonzalez, S. Traditional medicine applied by the Saraguro yachakkuna: a preliminary approach to the use of sacred and psychoactive plant species in the southern region of Ecuador. Journal of ethnobiology and ethnomedicine [electronic resource]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24565054>

²⁶ Erowid. San Pedro Dosage Discussion. Disponible en: https://www.erowid.org/plants/cacti/cacti_dose1.shtml

²⁷ Erowid. The Awakening Cacti (San Pedro, Peruvians). Disponible: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=91439>

²⁸ Dobkin, M. (1968). Trichocereus pachanoi: A Mescaline Cactus Used in Folk Healing in Peru. Economic Botany. vol.22, n° 2, pp: 191-194.

²⁹ Zeller, E. (1976). Mescaline: its effects on learning rate and dopamine metabolism in goldfish (*Carassius auratus*). Experientia. vol.32, n°11, pp: 1453-1454.

³⁰ Speck. (1957). Toxicity and effects of increasing doses of mescaline. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Vol. 119, n° 1, pp: 78-84.

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015 por el SENDA, señala que si bien, desde el año 2013 al 2014, se duplicó la prevalencia en el consumo de alucinógenos (que incluye el cactus estudiado), dicho aumento, desde un 0,2 a un 0,5%, no resulta significativo en términos estadísticos³¹. Es relevante precisar que el estudio incorpora otro grupo de alucinógenos como el peyote, hongos, floripondio o la ayahuasca.

En consultas adicionales al SENDA, se informa que la prevalencia en cuanto al consumo específico de peyote/cactus de San Pedro, durante el año 2014 fue de un 0,05% y la prevalencia vinculada a consumos que se realizan una vez en la vida de las personas fue de un 0,35%.

3.6 Similitud a otras sustancias

Se suele confundir al San Pedro con el cactus *Echinopsis peruviana*, que corresponde a otra especie de Cactaceae. Esta última, es comúnmente empleada en la medicina tradicional andina. Ahora bien, la concentración de mescalina en el cactus *Echinopsis peruviana* (0,82% en peso seco) puede variar y ser menor a la encontrada en la planta San Pedro (2,37%)³².

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación Internacional

Como se ha señalado a lo largo de este trabajo, el cactus de San Pedro está compuesto por mescalina, sustancia con propiedades alucinógenas y psicoactivas, al incidir en la estimulación de receptores de serotonina y dopamina. Aun cuando se admiten funciones medicinales en su historia ancestral, es irrefutable que su uso indebido puede generar consecuencias graves y negativas en las personas (p. ej., anomalías fetales)³³.

El empleo de la mescalina como droga recreativa, ha determinado su regulación en el ámbito internacional. En tal sentido, Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, la incluye en su lista I. En particular, la mescalina se encuentra prohibida en países como Canadá, Irlanda, Australia, Noruega, Estados Unidos y el Reino Unido³⁴.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

El Reglamento de la ley N° 20.000, no incluye a la planta San Pedro (*Echinopsis pachanoi*), en ninguna de las listas de drogas. En cambio, la mescalina pertenece al artículo 1° de dicho Reglamento.

³¹ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

³² University College London (UCL). Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, UCL School of Pharmacy, London, UK Natural Product (Fungal and Herbal) Novel Psychoactive Substances. Disponible en: <http://discovery.ucl.ac.uk/1436653/>

³³ Duffau, B. (2015). Informe de efectos y peligrosidad para la salud pública de Mescalina. Disponible en: http://www.fiscaliadechile.cl/observatoriodrogaschile/documentos/publicaciones/Informe_MESCALINA.pdf

³⁴ EROWID. (2015). Mescaline, Legal Status.

4.2.2 Control Administrativo

El Reglamento de Productos Psicorópicos no incluye al cactus de San Pedro (*Echinopsis pachanoi*), en ninguna de sus listas, aunque si lo hace respecto de la mescalina (Lista I del Reglamento).

5. **Consideraciones Finales**

5.1 Seguridad Ciudadana

El cactus de San Pedro, es considerado una droga con uso medicinal tradicional³⁵ en algunas localidades con raíces indígenas en el norte de nuestro país. En contraparte, su utilización en jóvenes en zonas más urbanas se desliga de los usos medicinales tradicionales y se enfocan en un carácter de consumo recreativo.

La preparación de esta droga, para obtener mescalina es una práctica medianamente sencilla, no obstante, se necesita beber cantidades importantes para obtener efectos psicoactivos o alucinógenos, por lo que su posibilidad de producir efectos tóxicos graves es dosis dependiente.

5.2 Salud Pública

Información sobre Potencial Adictivo: No existe información científica relevante, que describa el potencial adictivo del San Pedro, solo se puede asociar problemas de abstinencia con el uso de mescalina/LSD³⁶. Otros estudios han propuesto que el potencial adictivo de la mescalina se basa en su acción sobre catecolaminas³⁷.

Información sobre Nivel de Toxicidad: Si bien es limitada la información en cuanto a la toxicidad ocasionada por el consumo de San Pedro, se pueden comprender los efectos tóxicos de su componente activo (mescalina) en relación al consumo de Peyote, el cual ha demostrado producir efectos clínicamente significativos como, hipertensión, paranoia, psicosis y otras alteraciones mentales³⁸.

5.3 Recomendación

Por los antecedentes y análisis contenidos en el presente informe, este grupo de expertos no recomienda incluir al cactus San Pedro en las listas de sustancias controladas del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública.

³⁵ De acuerdo a la OMS esto correspondería a la utilización de las herramientas (conocimiento, practicas), desarrolladas por diferentes culturas indígenas para la prevención, el diagnóstico, la mantención, la mejora o el tratamiento de las enfermedades físicas y mentales.

³⁶ Colace, C. (2010). Drug Dreams in Mescaline and LSD Addiction. The American Journal on Addictions. vol. 19, n° 2, pp: 192,

³⁷ Kovacic, P. y Somanathan, R (2009). Novel, unifying mechanism for mescaline in the central nervous system electrochemistry, catechol redox metabolite, receptor, cell signaling and structure activity relationships. Oxidative medicine and cellular longevity. vol. 2, n° 4, pp: 181–190.

³⁸ Carstairs, S y Cantrell. F (2010). Peyote and mescaline exposures: a 12-year review of a statewide poison center database Clinical Toxicology. vol. 48, n° 4, pp: 350–353

Grupo de expertos N°1

Grupo de NSP: Sustancias tipo fenciclidina y ketamina

Informe N° 4: Metoxetamina o 2-(3-metoxifenil)-2-(etilamino)ciclohexanona

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

El grupo de NSP clasificadas por UNODC como “sustancias tipo fenciclidina y ketamina”, son drogas de síntesis que buscan imitar tanto la vía de administración, como los efectos depresores de la ketamina.

Dentro de esta familia, la sustancia que estudiaremos es aquella denominada, 2-(3-metoxifenil)-2-(etilamino)ciclohexanona, comúnmente conocida con el nombre de metoxetamina o las siglas MXE. Cabe tener en consideración, que la presente investigación puede ser utilizada en estudios de otras sustancias pertenecientes a este grupo de NSP, en tanto conserven la misma base molecular y sus efectos terapéuticos, recreativos y toxicológicos puedan considerarse como semejantes.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

La metoxetamina es un análogo de ketamina (figura N°1), una sustancia sintetizada por primera vez en los años 60, que hasta el día de hoy mantiene usos como anestésico¹. Esta sustancia también es considerada como un análogo de fenciclidina, sustancia sintetizada en los años 20 y patentada en la década de los 50 en la búsqueda de los mismos fines terapéuticos².

En cuanto a la aparición de metoxetamina, se indica que la sustancia fue detectada por primera vez en el mercado ilícito de sustancias psicoactivas el año 2010, luego de que en el Reino Unido se sintetizará como un sustituto de ketamina, debido a que presenta menores efectos adversos. Estos últimos se asocian principalmente a la zona de la vejiga y se traducen en dolor, desprendimiento de tejido de la vejiga y sangre en la orina³. Desde su aparición, las notificaciones de su presencia se han sucedido de manera constante entre los años 2010 y 2015.

En la actualidad, metoxetamina no tiene un uso médico conocido, a diferencia de lo que acontece con la sustancia modelo ketamina, comúnmente utilizada para producir sedación, inducción y mantenimiento de la anestesia general⁴.

¹ Kurdi, et al (2014). Ketamine: current applications in anesthesia, pain, and critical care. Anesthesia, essays and researches. vol.8, n°3, pp: 283-290.

² Craig, C. (2014). The Ketamine Analog Methoxetamine: A New Designer Drug to Threaten Military Readiness. Military Medicine. vol 179, n° 10, pp: 1149-1157.

³ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013.

⁴ World Health Organization (WHO). (2014). Methoxetamine Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-sixth Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.9_Methoxetamine_CRev.pdf

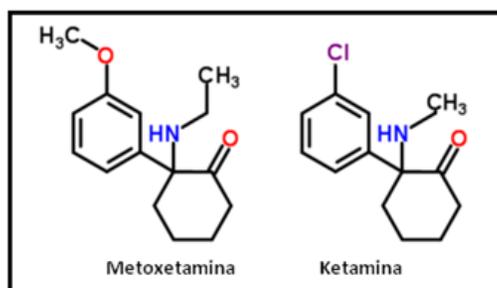


Figura N°1. Similitud estructural entre metoxetamina y ketamina.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

1.2.2 Panorama Internacional

De acuerdo con la información de la UNODC, metoxetamina fue reportada por primera vez en el año 2010, desde Finlandia y el Reino Unido a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactivas. Al año siguiente se reportó en cinco países europeos y en Japón⁵. Debido a su importante aparición y los efectos adversos que comenzaron a identificarse, variados países tomaron determinaciones respecto a su control. Por ejemplo, en marzo del año 2012, el Consejo Asesor sobre el Abuso de Drogas del Reino Unido, determinó que la metoxetamina debía estar bajo control temporal, considerando su relevancia en términos de riesgos para la salud⁶.

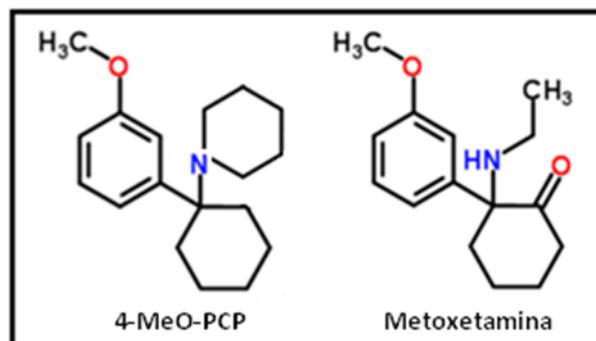


Figura N°2. Similitud estructural entre 4-MeO-PCP y Metoxetamina.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha de elaboración de este reporte, no se ha incautado la sustancia metoxetamina en Chile. Sin embargo, en el año 2010, la Policía de Investigaciones (PDI) desbarató una red dedicada al tráfico de ketamina, sustancia que sería consumida en nuestro país, los que demostraría la presencia de un mercado disponible para el ingreso de la NSP aquí estudiada^{7,8,9}.

⁵ Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁶ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD).(2012).Methoxetamine Report. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/advisory-council-on-the-misuse-of-drugs-acmd-methoxetamine-report-2012>

⁷ La Tercera. Desbaratan a banda dedicada a venta ilegal de "Ketamina" en Santiago. <http://www.latercera.com/noticia/desbaratan-a-banda-dedicada-a-venta-ilegal-de-ketamina-en-santiago/>.

La similitud estructural que presentan ketamina y metoxetamina, además de la equivalencia en sus efectos terapéuticos y recreativos, aconsejan evaluar su potencial tóxico sobre la salud de los consumidores.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La estructura química de la metoxetamina permite clasificarla como un análogo de ketamina. Esta NSP es descrita químicamente como 2-(3-metoxifenil)-2-(etilamino)ciclohexanona y pertenece al grupo de las arilciclohexilaminas¹⁰. Esta identificación también la vincula a otras sustancias psicoactivas como lo es fenciclidina¹¹.

Comparativamente, la estructura química de metoxetamina se diferencia de aquella correspondiente a ketamina por la presencia de los grupos químicos metoxi (en la posición n°3 del grupo fenil) y etilamino. Estos sustituyentes fueron incorporados como variantes a los grupos cloruro y metilamino presentes en el esqueleto típico de ketamina¹². Por otra parte, cuando se compara con fenciclidina o con otros análogos como: 4-MeO-PCP, es posible observar que solo se diferencian entre sí por la presencia de un grupo metoxi en la posición n° 4 del anillo fenilo y por las sustituciones en el grupo amina presente.

Se ha sugerido que la incorporación del grupo etilo (Zona A – Figura N°3) en la estructura de metoxetamina fue seleccionada para aumentar la potencia y la duración de su acción respecto a la ketamina, principalmente debido al aumento de lipofiliidad¹³. Por su parte, la sustitución del halógeno cloro por el grupo metoxi (Zona B – Figura N°3) disminuiría el efecto anestésico/analgésico de este tipo de sustancias, privilegiando el efecto disociativo¹⁴. Lo anterior es concordante con estudios que muestran que la NSP estudiada posee mayor afinidad que ketamina sobre los receptores serotoninérgicos¹⁵.

⁸ La estrella. Peligrosa droga ketamina ya está en el circuito chileno. Disponible en: http://www.estrellavalpo.cl/prontus4_noticias/site/artic/20100417/pags/20100417001107.html

⁹ Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Informe del Uso de Drogas en las Américas: 2015. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209>

¹⁰ World Health Organization (WHO). (2014). Methoxetamine Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-Sixth Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.9_Methoxetamine_CRev.pdf

¹¹ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013.

¹² Idem.

¹³ Craig, C. (2014). The Ketamine Analog Methoxetamine: A New Designer Drug to Threaten Military Readiness. Military Medicine. Vol.179, n°10, pp: 1149 - 1157

¹⁴ Idem.

¹⁵ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD).(2012).Methoxetamine Report. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/advisory-council-on-the-misuse-of-drugs-acmd-methoxetamine-report-2012>

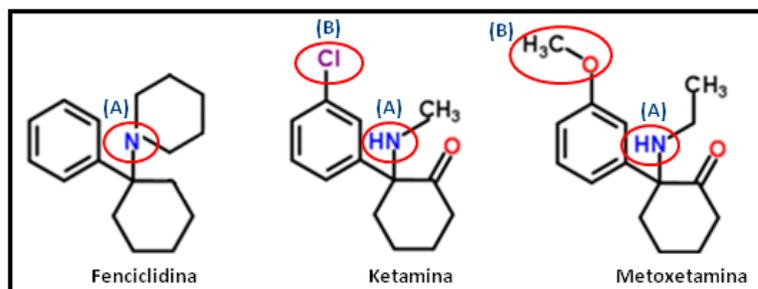


Figura N°3. Comparación de estructuras químicas de Fenciclidina, Ketamina y Metoxetamina.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Se ha señalado que metoxetamina se encuentra usualmente disponible como un sólido blanco e inodoro cuando se comercializa como clorhidrato de metoxetamina. Adicionalmente, la sustancia sería consumida mediante insuflación¹⁶. Sin embargo, su forma física también permitiría que fuese administrada mediante vía oral o solubilizada e inyectada de forma intravenosa¹⁷. Para alcanzar los efectos esperados mediante su consumo oral, serán necesarias mayores dosis que aquellas requeridas por otras vías como nasal o intravenosa.

Un estudio realizado el año 2013 por Kjellgren y Jonsson, advierte sobre las experiencias de 33 usuarios que utilizaron metoxetamina. En este trabajo es posible advertir que comúnmente la sustancia es consumida en sesiones de dosis entre 10 y 200 mg (media de 88 mg), siendo las rutas más comunes, la intranasal (insuflación), intramuscular y sublingual¹⁸.

Por último, es posible consignar que existe información en foros de usuarios de drogas como *Bluelight*¹⁹, en los que se indica que metoxetamina tendría una mayor potencia que ketamina y por lo tanto se desaconseja su uso intravenoso (se recomienda la vía oral, sublingual e intranasal para su administración).

2.3 Métodos de síntesis

Un estudio realizado por la Drug Enforcement Administration (DEA) en el año 2012, explica la síntesis de la metoxetamina, empleando un procedimiento análogo a la síntesis de ketamina²⁰. Dicho estudio indica que, en la primera etapa, se hace reaccionar 3-metoxibenzonitrilo con ciclopentilo de grignard, para formar 3-metoxifenil-ciclopentilcetona. A continuación, el intermediario es bromado y se hace reaccionar con el precursor etilamina, obteniéndose 1-[(etilimino)(3-metoxifenil) metil] ciclopentanol, la que finalmente es sometida a condiciones de alta temperatura para producir metoxetamina (Figura N° 4)²¹.

¹⁶ World Health Organization (WHO). (2014). Methoxetamine Critical Review Report Expert Committee on Drug Dependence. Thirty-Sixth Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.9_Methoxetamine_CRev.pdf

¹⁷ Idem.

¹⁸ Kjellgren y Jonsson. (2013). Methoxetamine (MXE) – A Phenomenological Study of Experiences Induced by a “Legal High” from the Internet. *Journal of Psychoactive Drugs*. vol.45, n°3, pp:276-286

¹⁹ Bluelight. Best ROA fro Methoxetamine. Disponible en: <http://www.bluelight.org/vb/threads/552570-Best-ROA-for-Methoxetamine>

²⁰ Hays *et al.* (2012). The Characterization of 2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino) cyclohexanone (Methoxetamine). U.S. Department of Justice. Drug Enforcement Administration

²¹ Idem.

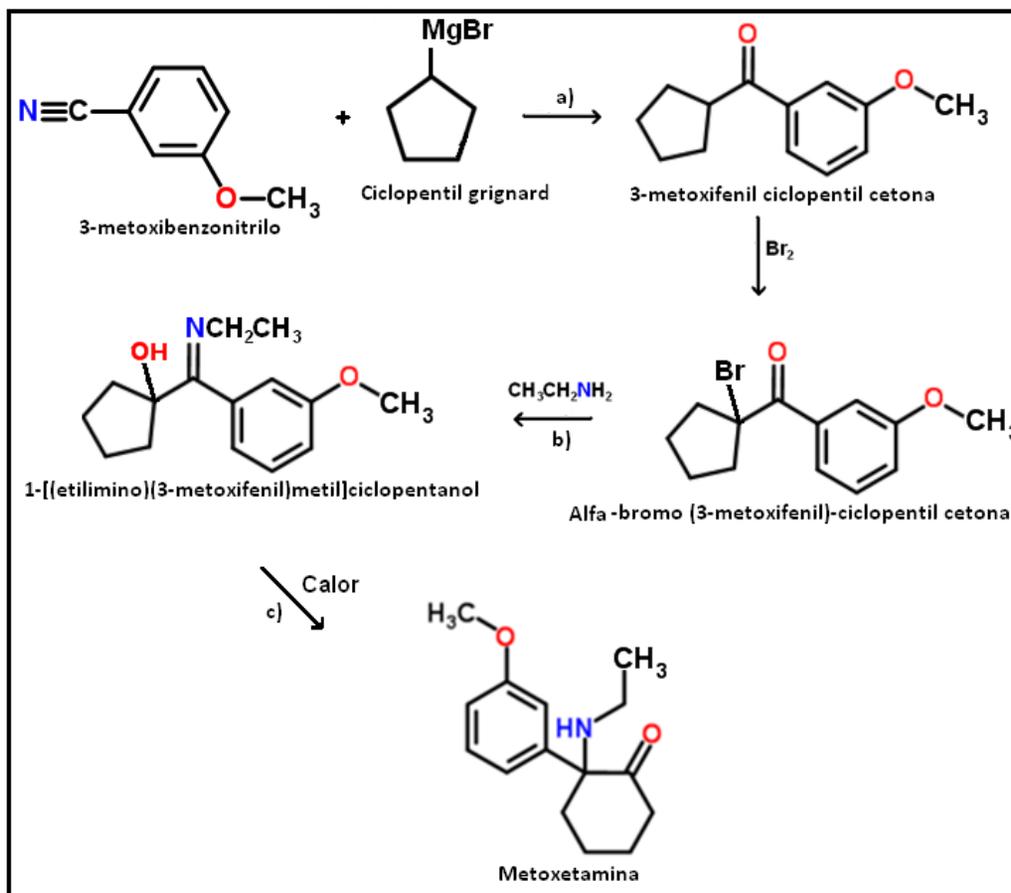


Figura N°4. Síntesis de metoxetamina. Obtenido desde referencia 156 y Chempider.com

2.4 Precusores utilizados

De acuerdo al método propuesto por Hays (2012), podría utilizarse 3-metoxibenzonitrilo como precursor base, el que luego es complementado con un ciclopentilo de grignard y etilamina para completar la estructura buscada de la sustancia²².

2.5 Sustancias químicas esenciales

Conforme a la ruta sintética propuesta previamente, se identificó la utilización de las siguientes sustancias químicas esenciales para conseguir las condiciones necesarias para la síntesis: acetona y ácido clorhídrico.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

En base a la información recopilada en este trabajo, la probabilidad de síntesis de metoxetamina en Chile es alta. Ello se debe a los siguientes factores: disponibilidad para adquirir los reactivos químicos necesarios (acetona y ácido clorhídrico) en el comercio local; disponibilidad de los precursores 3-metoxibenzonitrilo y etilamina, los que se encuentran disponible en las páginas

²² Hays et al. (2012). The Characterization of 2-(3-Methoxyphenyl)-2-(ethylamino) cyclohexanone (Methoxetamine). U.S. Department of Justice. Drug Enforcement Administration

online, de las principales empresas importadoras de reactivos de síntesis para laboratorios e investigación.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

Las NSP clasificadas como “sustancias de tipo fenciclidina y ketamina”, muestran similitud estructural entre ellas (arilcicloalquilaminas) y usualmente pueden ser administradas por las mismas vías (inyectable y vía oral)²³. Específicamente, metoxetamina y 4-MeO-PCP, actúan de manera similar sobre el sistema nervioso central y generan efectos tanto estimulantes como disociativos²⁴. A pesar que la sustancia 4-MeO-PCP es considerada un análogo de metoxetamina, se ha estimado necesario poseer mayor información sobre ella, para estudiar su inclusión a los listados de control en nuestro país.

En cuanto al efecto estimulante asociado a estas sustancias, estos se producen al actuar a través de neurotransmisores, como dopamina, noradrenalina y serotonina. Por su parte, los efectos disociativos se relacionan al mecanismo de acción de estas sustancias sobre los receptores N-metil D-aspartato (NMDA)²⁵. En este sentido, el estudio realizado por Zandaa *et al.* (2016), determinó que el perfil farmacodinámico de metoxetamina es similar al de ketamina y fenciclidina. Esta investigación reveló que metoxetamina posee una afinidad por el receptor glutamato de NMDA, mayor que el de ketamina y una afinidad por el transportador de serotonina similar al de fenciclidina²⁶.

En términos generales, metoxetamina es clasificado como un anestésico disociativo y su estructura le provee de un comportamiento más lipofílico que su análogo ketamina. Esto se traduce en un inicio más rápido de sus efectos luego de ser consumidos²⁷. En cuanto a la farmacocinética de esta sustancia, un estudio reciente realizado por Horsley *et al.* (2016), demostró que la sustancia se acumula marcadamente en el tejido cerebral y consecuentemente, es eliminada más lentamente del organismo que ketamina²⁸. Estos resultados indican que metoxetamina, cruzaría fácilmente la barrera hematoencefálica, presumiblemente debido a sus propiedades lipofílicas²⁹.

Finalmente, se considera a esta NSP como una sustancia más potente que su análogo ketamina. Esto, podría significar aumentar los riesgos de sobredosis a raíz del consumo de esta sustancia, sobre todo cuando es comercializada como ketamina. Lo anterior, toda vez que la metoxetamina tiene una ventana terapéutica o riesgo de seguridad menor, es decir, con dosis menores de metoxetamina, se obtiene los mismos efectos que ketamina³⁰.

²³ Talk Frank. METHOXETAMINE. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/methoxetamine>.

²⁴ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013.

²⁵ UNODC. (2012). Ketamine & Phencyclidine-type substances. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/6bf165ed-82e7-47e0-9eaa-daacc42d99cd>

²⁶ Zandaa, M. et al (2016) Methoxetamine, a novel psychoactive substance with serious adverse pharmacological effects: a review of case reports and preclinical findings. *Behavioural Pharmacology*. vol. 27, n° 6, pp: 489-496.

²⁷ Craig, C. (2014). The Ketamine Analog Methoxetamine: A New Designer Drug to Threaten Military Readiness. *Military Medicine*. Vol 179, n° 10, pp: 1149-1157.

²⁸ Horsley et al. (2016). Detailed pharmacological evaluation of methoxetamine (MXE), a novel psychoactive ketamine analogue—Behavioural, pharmacokinetic and metabolic studies in the Wistar rat. *Brain research bulletin*. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155360>.

²⁹ Idem.

³⁰ Kjellgren y Jonsson. (2013). Methoxetamine (MXE) – A Phenomenological Study of Experiences Induced by a “Legal High” from the Internet. *Journal of Psychoactive Drugs*. vol.45, n°3, pp:276-286

3.2 Efectos terapéuticos

A la fecha del presente informe, no se conocen usos terapéuticos, humanos o veterinarios para la sustancia aquí estudiada. Esto, a pesar de su similitud con sustancias aun utilizadas con fines veterinarios como es el caso de ketamina. En cuantos otros usos lícitos, el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT), señala que esta sustancia es empleada como material de referencia en el desarrollo de técnicas analíticas u otros ámbitos de la investigación científica³¹.

3.3 Efectos recreativos buscados

Su uso recreativo se relaciona con la búsqueda de despersonalización y efectos alucinógenos, los que se conseguirían a menores dosis y tendrían una mayor duración (hasta 24 horas) comparados con aquellos obtenidos con el consumo de ketamina³². Adicionalmente, se ha reportado la consecución de efectos estimulantes e eufóricos, sensación de tranquilidad y la posibilidad de recordar vívidamente experiencias pasadas³³. Finalmente, se debe mencionar que el consumo de dosis consideradas comunes, es decir entre 10-100 mg (insuflación), podrían llegar a producir sentimientos de aislamiento e incidir en una rápida aparición de deterioro neurológico³⁴.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Existen variadas publicaciones que detallan los efectos adversos asociados al consumo de metoxetamina. Por ejemplo, un trabajo conducido por Kjellgren y Jonsson (2013), registró las dosis y los efectos descritos por 33 usuarios consumidores de esta NSP³⁵. Esta información se grafica en la tabla N°1. De ella se puede concluir que los efectos adversos percibidos por los usuarios se relacionan principalmente con la capacidad disociativa de la sustancia.

	Metoxetamina	Duración	Ketamina	Duración
Dosis comunes	20–60 mg esnifado	2,5 – 4 hr	30–75 mg esnifado	45-60 min
	40–60 mg oral	3-5 hr	75–300 mg oral	60-120 min
	15–30 mg intramuscular	2-3 hr	25–50 mg intramuscular	30-60 min
Efectos positivos	Euforia/ sensación de calma y serenidad		Euforia/ sensación de calma y serenidad	
Efectos neutrales	Distorsión o pérdida de la percepción sensorial		Distorsión o pérdida de la percepción sensorial	
Efectos adversos	Severa disociación, despersonalización y pérdida de consciencia		Severa disociación, despersonalización y pérdida de consciencia	

**Tabla N°1. Comparación de dosis entre Metoxetamina y Ketamina.
Modificado desde Kjellgren y Jonsson, 2013 (Ref. 173)**

³¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2014). Methoxetamine, Report on the risk assessment of 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino) cyclohexanone (methoxetamine) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228264_EN_TDAK14004ENN.

³² Dargan, P. Ob. Ci.

³³ Talk Frank. METHOXETAMINE. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/methoxetamine>

³⁴ Shields (2012). Methoxetamine associated reversible cerebellar toxicity: three cases with analytical confirmation. Clinical Toxicology. vol. 50, n° 5, pp: 438-40.

³⁵ Kjellgren y Jonsson. (2013). Methoxetamine (MXE) – A Phenomenological Study of Experiences Induced by a “Legal High” from the Internet. Journal of Psychoactive Drugs. vol.45, n°3, pp:276-286

Además de los efectos adversos descritos en la tabla, también se han notificado algunos vinculados a la faceta estimulante que presenta la sustancia. En efecto, esta propiedad podría funcionar como ansiogénico y ocasionar episodios de sobreestimulación y pánico en sus consumidores, esto además del potencial adictivo que normalmente presentan las sustancias asociadas al aumento en concentración de dopamina³⁶. También se ha indicado la aparición de paranoia, náuseas, vómitos, diarrea, dificultades respiratorias y convulsiones³⁷.

En relación a fatalidades asociadas al consumo de la NSP aquí estudiada, la Organización Mundial de la Salud ha señalado que la sustancia se ha visto relacionada a 120 casos de intoxicaciones, de los cuales 20 habrían terminado en la muerte de su consumidor³⁸. Sin embargo, se debe mencionar que en un número importante de estos casos las intoxicaciones se asociaron al consumo de más de una sustancia psicoactiva (p. ej. cannabinoides sintéticos o alcohol). En varios de estos casos se menciona que las víctimas murieron por “ahogo”, sin identificar participación de fluidos o una dificultad para respirar intrínseca al consumo. Adicionalmente, otros reportes han confirmado la relación entre el consumo de metoxetamina y graves efectos adversos con resultado de muerte^{39 40}.

Finalmente, se debe considerar el policonsumo de sustancias psicoactivas como uno de los grandes problemas asociados al uso no terapéutico de sustancias psicoactivas. Esto debido, a que por ejemplo, puede generar efectos acumulativos o sinérgicos asociados a las drogas, llevando a una disminución en las cantidades necesarias para ocasionar efectos adversos en los consumidores^{41 42}.

3.5 Prevalencia de consumo

Antecedentes respecto al consumo de esta sustancia han revelado su habitual consumo en países del continente Europeo luego de la primera notificación en el año 2010. Por ejemplo, ya en el año 2011 una encuesta llevada a cabo en el Reino Unido daba cuenta del conocimiento de la población sobre el uso de metoxetamina como alternativa al abuso de ketamina⁴³. Asimismo, en aquel mismo país, el año 2012, de los consultados por la “Global Drug Survey” el 4,2% de los encuestados había consumido metoxetamina en los últimos 12 meses, mientras que en los Estados Unidos, el porcentaje llegaba a 1,5%⁴⁴.

En cuanto a nuestro país, el Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015, por el SENDA, no contempló dentro de su encuesta el uso de metoxetamina. Sin

³⁶ Horsley et al. (2016). Detailed pharmacological evaluation of methoxetamine (MXE), a novel psychoactive ketamine analogue—Behavioural, pharmacokinetic and metabolic studies in the Wistar rat. Brain research bulletin. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27155360>.

³⁷ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2014). Methoxetamine, Report on the risk assessment of 2-(3-methoxyphenyl)-2-(ethylamino)cyclohexanone (methoxetamine) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228264_EN_TDAK14004ENN.

³⁸ World Health Organization (WHO). Methoxetamine (MXE), Critical Review Report, Agenda Item 4.22. Geneva 2014. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.9_Methoxetamine_CRev.pdf

³⁹ Wiergowski, M. et al (2014). Acute Methoxetamine and Amphetamine Poisoning with Fatal Outcome: A Case Report. International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health. vol. 27, n° 4, pp :683 – 690

⁴⁰ Adamowicz, P. y Zuba, D. (2015). Fatal Intoxication with Methoxetamine. Journal of Forensic Science. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25413263>

⁴¹ UNODC. World Drug Report (2014). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf

⁴² McCabe, S. et al (2007). Simultaneous and Concurrent Polydrug Use of Alcohol and Prescription Drugs: Prevalence, Correlates, and Consequences. Journal of studies on alcohol. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1761923/>

⁴³ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013.

⁴⁴ Idem.

embargo, la CICAD en su informe sobre el Uso de Drogas en las Américas (2015) señala que la prevalencia de consumo de esta sustancia en nuestro país es del 0,1% para la población general durante su vida⁴⁵. Esta información fue confirmada a través de consultas adicionales al SENDA.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

Como se ha indicado previamente, metoxamina mantiene una estructura química relacionada a ketamina y fenciclidina, además de buscar simular los efectos que ellas producen como sustancias de abuso. En relación a su control, en nuestro país, el anestésico veterinario ketamina se encuentra controlado por el Decreto N° 867 del Ministerio del Interior. Además, la resolución exenta n° 1816 del Ministerio de Agricultura, establece la condición de venta bajo receta retenida con control de saldo para los productos farmacéuticos de uso “exclusivamente veterinario” que contienen ketamina. Por su parte, el análogo fenciclidina se encuentra en la lista N°2 del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas y en los Decretos N°867, ya individualizado, y N°405, Reglamento de Productos Psicotrópicos del Ministerio de Salud.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación Internacional

La metoxetamina se encuentra en el mercado como un sustituto sintético de la ketamina, de manera que produce los mismos efectos, potenciados con considerable peligro a la salud, si se les da un uso indebido. Por su estructura química, según se explicó *supra*, su comercialización no es ilícita y puede ser adquirida a través de internet. A nivel de Tratados Internacionales, fue aceptada la inclusión de la MXE en la lista II del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, a través de la decisión 59/6 de la Comisión de Estupefacientes de Naciones Unidas⁴⁶.

Entre los países que han incorporado la fiscalización de metoxetamina se encuentran, entre otros, Brasil, Canadá, Francia y Alemania⁴⁷.

A pesar de estos controles y prohibiciones, existen estudios científicos orientados a investigar las potenciales cualidades médicas de la metoxetamina, para el tratamiento de la depresión, considerando la similitud que tiene con la ketamina⁴⁸.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

Actualmente, no existe un control penal de la metoxetamina, toda vez que ella no se encuentra en ninguna de las listas del reglamento de la ley N° 20.000.

⁴⁵ Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Informe del Uso de Drogas en las Américas: 2015. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209>

⁴⁶ Naciones Unidas, Consejo Económico y Social. Comisión de Estupefacientes. “Cambios en el alcance de la fiscalización de sustancias” (2016), pp.1-16.

⁴⁷ EROWID. (2015). Methoxetamine, Legal Status.

⁴⁸ COPPOLA, M. MONDOLA, R. (2012). Methoxetamine: From drug of abuse to rapid-acting antidepressant. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030698771200312X>

Por el contrario, la fenciclidina y la ketamina, pueden ser objeto de la acción penal, toda vez que se encuentran incorporadas en el artículo 1º del Decreto N° 867.

4.2.2 Control Administrativo

No existe un control administrativo, que regule específicamente la metoxetamina. Únicamente se controla la fenciclidina y sus análogos, en el Reglamento de Productos Psicotrópicos.

5. **Consideraciones Finales**

5.1 Seguridad Ciudadana

No se ha detectado en nuestro país incautaciones de metoxetamina. Quienes las adquieren, buscan imitar tanto la vía de administración, como los efectos depresores de la ketamina, pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. Esto representa un riesgo considerable para quienes se exponen directamente a ella.

Por otra parte, se debe tener en consideración, como ya se indicó, que las organizaciones criminales dedicadas al tráfico de estas sustancias no se preocupan de conocer sus efectos nocivos, sino solo la composición química que presenta, evitando que se encuentren bajo control en el país. En adición a lo expuesto, se debe considerar que dentro de los efectos que buscan producir las sustancias del tipo ketamina y fenciclidina, y en particular metoxetamina, se encuentra la disociación y alucinaciones⁴⁹. Estos efectos se han asociado a reales posibilidades de que el consumidor atente contra su propia vida o contra aquellos que le rodean. Por ejemplo, algunos autores han descrito que luego del consumo de fenciclidina se ha observado la aparición de comportamientos violentos y del tipo psicóticos⁵⁰ y por tanto, el uso de estas sustancias podría representar una amenaza sobre la población donde se encuentran insertos.

5.2 Salud Pública

Los efectos sobre la Salud Pública que traen consigo la aparición y consumo del tipo de sustancias aquí estudiadas se ven directamente relacionado con los efectos que ellas producen. Por ejemplo, el uso de metoxetamina se ha relacionado a efectos como: desorientación, paranoia, ataques de ansiedad. Además de estos efectos adversos, también se ha descrito la ocurrencia de al menos 22 muertes en países de Europa como: Polonia, Francia y el Reino Unido⁵¹. En muchas de estas muertes, y a pesar que la causa descrita fue intoxicación con metoxetamina, se detectó la presencia de sustancias psicoactivas del tipo estimulantes, como anfetaminas y cannabinoides sintéticos. Este consumo conjunto sería una “estrategia” de los consumidores para nivelar los efectos de drogas altamente depresoras o disociativas y estaría generando una mayor exposición a sobredosis, las que pueden llevar a intoxicaciones graves.

⁴⁹ World Health Organization (WHO). Methoxetamine (MXE), Critical Review Report, Agenda Item 4.22. Geneva 2014. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.9_Methoxetamine_CRev.pdf

⁵⁰ Marc Galanter (ed.) The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment. Washington, DC : American Psychiatric Pub.2008.

⁵¹ World Health Organization (WHO). Ob. Ci.

5.3 Recomendación

Por los antecedentes contenidos en el presente informe, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, las siguientes sustancias psicoactivas:

1. Metoxetamina o 2-(3-metoxifenil)-2-(etilamino)ciclohexanona

Grupo de expertos N°1

Grupo de NSP: No es considera una NSP

Informe N° 5: “Poppers” (Nitrito de Amilo, Nitrito de Butilo y Nitrito de Isobutilo)

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

Las sustancias comúnmente conocidas como “poppers” o alquil nitritos, corresponden a un grupo de productos químicos que, en el último tiempo, se han estado consumiendo para la obtención de efectos psicoactivos. Sin embargo, su consumo data hace 4 décadas y a pesar del rebrote en su administración, no podrían ser clasificadas como una nueva sustancia psicoactiva (NSP), por un uso prácticamente constante. El año 2013, en nuestro país fueron incautados poppers en conjunto con otras NSP (NBOMes)¹, lo que puede dar cuenta de un uso concomitante de estas drogas.

Los “poppers” conservan un uso medicinal bastante limitado, no obstante son considerados como alternativas para el tratamiento en algunas patologías, siendo prescritos para el tratamiento de angina, ataques cardíacos o, incluso, como antídoto para la intoxicación por cianuro².

Si bien el uso no médico de estas sustancias se remonta a la década del 70, alcanzando mayor reconocimiento en los 80, en los últimos años se observa un incremento en el uso con fines recreativos. Ello se debería a su capacidad para producir euforia y efecto afrodisíaco.

Aunque su empleo con fines recreativos puede parecer inofensivo, este grupo de sustancias han sido asociadas a variados efectos adversos, como alteraciones en la vista, sangre e hígado³.

Por lo señalado, el siguiente informe analizará el nitrito de amilo, el nitrito de butilo y el nitrito de isobutilo, a fin de evaluar la necesidad o no de incluirlas en alguno de las listas del Reglamento de la Ley N° 20.000.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Los nitritos o alquil-nitritos, son agentes terapéuticos con uso en la medicina desde hace más de un siglo⁴. En efecto, existen antecedentes de su prescripción para el manejo de la angina, que datan del año 1867⁵. Posteriormente, fueron reemplazados en dicha función terapéutica por

¹ La Tercera. Casos en tres ciudades marcan irrupción de droga 10 veces más potente que el LSD. Disponible en: <http://www.latercera.com/noticia/casos-en-tres-ciudades-marcan-irrupcion-de-droga-10-veces-mas-potente-que-el-isd/>

² European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Volatile substances drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/volatile>.

³ Wu, L. et al. (2005) Use of nitrite inhalants ("poppers") among American youth. The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine. vol.;37, n°1, pp: :52-56

⁴ Romanelli, F. et al (2004). Poppers: Epidemiology and Clinical Management of Inhaled Nitrite Abuse. Pharmacotherapy. vol.24, n°1, pp: 69-78.

⁵ Idem.

nitratos orgánicos debido a que estos eran más fáciles de administrar y poseían una vida media de acción más larga⁶.

Luego de unos años en que la prescripción de los nitritos comenzó a disminuir y su comercialización a declinar, surgió en los años 70 y 80, en Estados Unidos, un nuevo uso recreativo, generando un auge de producción. Para encubrir esta diversa forma de utilización, los comerciantes los etiquetaban como "incienso líquido" o "aromatizadores de las habitaciones". Como sea, las autoridades, al percatarse de sus efectos adversos, restringieron su comercialización a principios de los años 90⁷.

La mayor prevalencia de consumo, a principios de los años 80, se ha vinculado a usuarios homosexuales y bisexuales⁸⁻⁹. Se ha sugerido que actúa como inmunosupresor en pacientes inmunodeprimidos, aunque debe hacerse el alcance que las investigaciones que plantearon esta posibilidad, se efectuaron con anterioridad al conocimiento del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)^{10,11}.

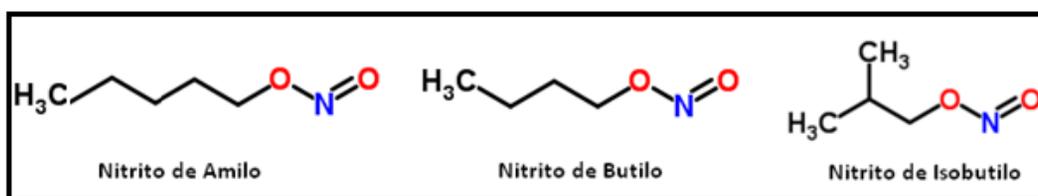


Figura N°1. Similitud estructural entre nitrito de amilo, nitrito de butilo y nitrito de isobutilo.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

1.2.2 Panorama Internacional

En términos generales, es factible señalar que a nivel internacional no se observaron acciones específicas tendientes a regular la amplia disponibilidad de estas sustancias inhalantes, que pueden encontrarse en productos de libre acceso y que, por lo demás, son de uso común.

Como excepciones a esta regla, se puede mencionar el caso de Suecia, que, a partir de 1997, reguló la adquisición de los alquil-nitritos utilizando una metodología similar a la receta médica. Por su parte, en Rumania, desde el año 2010 se controla el nitrito de amilo¹².

En suma, los efectos terapéuticos que se le reconocen a este tipo de sustancias, tal como se expondrá más adelante, ofrecen, desde ya, respuesta al escaso control y a la ausencia de prohibición que tienen en cuanto a su consumo y comercialización.

⁶ Nossaman. (2010). The Reemergence of Nitrite as a Beneficial Agent in the Treatment of Ischemic Cardiovascular Diseases. Asian Journal of Experimental Biological Science. vol.1, n°2, pp: 451–459.

⁷ National Institute on Drug Abuse (NIDA). (1988). Health hazards of nitrite inhalants. NIDA research monograph Washington DC: Pág. 83. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/83.pdf>.

⁸ Goode y Troiden (1979). Amyl nitrite use among homosexual men. Am J Psychiatry; 136(8):1067-9

⁹ Newell, G. et al. (1985). Volatile nitrites. Use and adverse effects related to the current epidemic of the acquired immune deficiency syndrome. The American Journal of Medicine. vol. 78, n°5, pp:811-816.

¹⁰ Goldmeier, D. et al. (1983). Immunocompromise syndrome in homosexual men. Prevalence of possible risk factors and screening for the prodrome using an accurate white cell count. The British journal of venereal diseases. vol. 59, n°2:127-130.

¹¹ Goedert, J. et al. (1982). Amyl nitrite may alter T lymphocytes in homosexual men. Lancet. vol. 1, n° 8269, pp:412-416.

¹² EMCDDA. Volatile substances drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/volatile#control>.

1.2.3 Situación en Chile

Sin perjuicio de lo que se dirá en lo relativo a nuestro derecho positivo, es posible adelantar que nuestra legislación penal controla ciertas sustancias inhalantes, que son comúnmente utilizadas (p.ej., los pegamentos o la bencina).

En el caso de los nitritos, éstos son empleados para el tratamiento de ciertas patologías. Por ejemplo, en el caso de nitrito de sodio, este es parte del Formulario Nacional de Medicamentos¹³ en nuestro país.

El nitrito de amilo, por su parte, tiene usos lícitos, por ejemplo, cuando es empleado en la fabricación de explosivos industriales y militares, en la utilización en síntesis orgánicas o como agente terapéutico en medicina (vasodilatadores, entre otros efectos terapéuticos a nivel cardiovascular) y como antídoto por intoxicación con cianuro.

2. **Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención**

2.1 Estructura química base

Los nitritos descritos en el presente informe, corresponden a compuestos orgánicos clasificados como solventes volátiles, donde un grupo químico nitrito se une mediante un enlace simple a una cadena de carbonos¹⁴. En particular, las tres sustancias solo se diferencian en la extensión y disposición espacial de la cadena de carbonos. Así, con 5 carbonos, nos referiremos a nitrito de amilo; con 4 carbonos será nitrito de butilo; mientras que con 4 carbonos ramificados en el extremo final aludiremos a nitrito de isobutilo.

Estas sustancias son clasificadas dentro de un grupo conocido como alquil nitritos, los que son comúnmente obtenidos mediante la reacción entre alcoholes y nitritos (p. ej. ácido nítrico)¹⁵. Diversos estudios, han identificado que los nitritos inorgánicos, actúan en muchos procesos biológicos claves en el organismo, interviniendo en la fuente principal de almacenamiento de óxido nítrico y actuando como una molécula de señalización¹⁶.

Finalmente, se ha señalado que su acción vasodilatadora, que permite sus usos recreacionales, necesita la reducción de los alquil nitritos a óxido nitroso (NO), siendo este el responsable final de sus acciones. Esta reducción sería promovida por enzimas presentes en el organismo (p. ej. la xantina oxidorreductasa o aldehído deshidrogenasa mitocondrial)¹⁷. Se hidrolizan fácilmente, liberando ácido nitroso, produciendo reacciones de intercambio cuando se disuelven en alcoholes.

¹³ Nómina de medicamentos esenciales para la salud de la población, identificados con su denominación común internacional, forma farmacéutica, dosis y uso indicado

¹⁴ Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Propiedades de nitrocompuestos alifáticos. Disponible en: http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo4/104_08.pdf

¹⁵ Grossi, L. y Strazzari, S. (1999). *A New Synthesis of Alkyl Nitrites: The Reaction of Alkyl Alcohols with Nitric Oxide in Organic Solvents*. The Journal of organic chemistry.vol.64, n°22, pp: 8076-8079.

¹⁶ Pellegrino y Parisella. 2010. *Nitrite as a physiological source of nitric oxide and a signalling molecule in the regulation of the cardiovascular system in both mammalian and non-mammalian vertebrates*. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov. 5(2):91-6.

¹⁷ Nossaman. (2010). *The Reemergence of Nitrite as a Beneficial Agent in the Treatment of Ischemic Cardiovascular Diseases*. Asian J Exp Biol Sci; 1(2): 451-459.

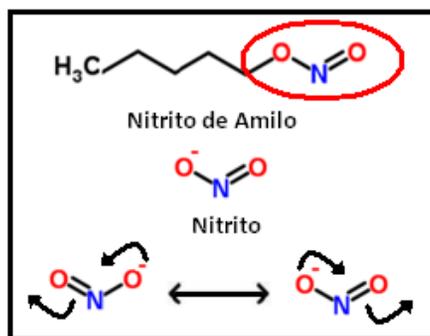


Figura N°2. Nitrito de amilo y esquema sobre su reactividad.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Los alquil nitritos, entre ellos, amilo, butilo e isobutilo, son líquidos generalmente incoloros o bien pueden presentar un color levemente amarillento. Otra característica organoléptica clásica en los llamados “poppers” es su olor afrutado fragante y aromático, condición asociada a los ésteres del ácido nitroso. Además, debido a su gran volatilidad a temperatura ambiente, estas sustancias son consumidas mediante inhalación.

2.3 Métodos de síntesis

Debido a su gran presencia en el mercado de la industria química, se han desarrollados variados métodos que buscan una obtención costo-efectiva de las sustancias aquí estudiadas. Como ejemplo de ellas, podemos referirnos a la síntesis de nitrito de amilo, a partir de alcohol amílico.

En la primera etapa de este proceso, se prepara una solución fría de nitrito de sodio, a la que se le añade una mezcla de ácido sulfúrico y alcohol amílico, para, finalmente dejarlos reposar cerca de 2 horas. Esta reacción formará nitrito de amilo, que deberá ser “purificado” con bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y sulfato de magnesio anhidro¹⁸.

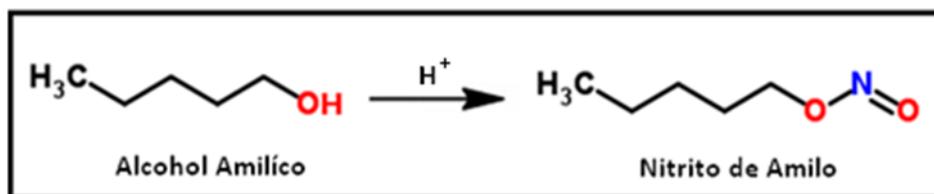


Figura N°3. Síntesis de Nitrito de Amilo.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

¹⁸ Vogel's. Practical Organic Chemistry. Third edition. Ed. Longman. 1974. Cap. III, 53. Pág. 306

La síntesis de nitrito de butilo, se puede obtener a partir de alcohol butílico, mientras que la de nitrito de isobutilo, es factible de generarse a partir de alcohol isobutilico. Para sus síntesis, se emplea un método similar a aquel descrito para nitrito de amilo¹⁹.

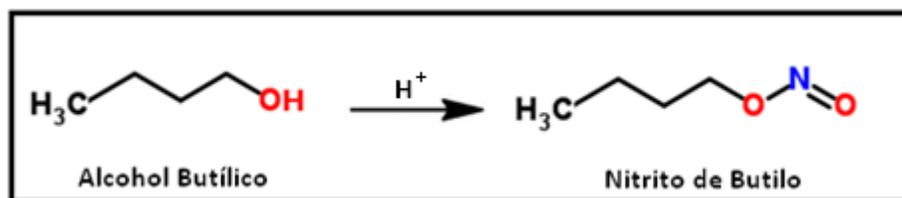


Figura N°4. Síntesis de Nitrito de Butilo.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

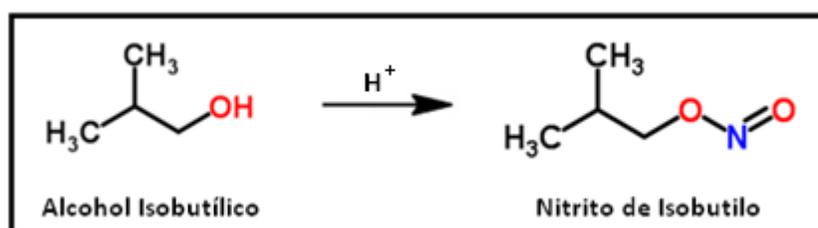


Figura N°5. Síntesis de Nitrito de Isobutilo.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.4 Precusores utilizados

La síntesis de “poppers” basados en nitritos volátiles, tal como se ha descrito, es conseguida mediante la reacción de ácido sulfúrico, nitrito de sodio y el alcohol respectivo. Conforme a lo anterior, las sustancias alcohol butílico, alcohol isobutilico, además de nitrito de sodio, resultan ser precursores para la obtención de nitrito de butilo y nitrito de isobutilo, respectivamente.

2.5 Sustancias químicas esenciales

En base a la síntesis estudiada durante la realización de este reporte, es posible mencionar la utilización de los siguientes químicos cumpliendo el rol de sustancias químicas controladas: ácido sulfúrico, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y sulfato de magnesio anhidro.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de síntesis de los nitritos de amilo, butilo y de isobutilo en Chile es alta, debido a que los reactivos químicos, ácido sulfúrico, bicarbonato de sodio y sulfato de magnesio, pueden comprarse en el comercio local. Los precursores alcohol amílico, butílico e isobutílico, tampoco presentan complejidades en cuanto a su adquisición, desde que son comercializadas por muchas empresas de nuestro país. Con todo, cabe hacer notar que tanto el alcohol amílico, como el alcohol butílico, son objeto de una regulación administrativa, concretamente, el Decreto N° 1358, del Ministerio del Interior, que Establece Normas que Regulan las Medidas de Control de

¹⁹ Grossi L. y Strazzari S. (1999). A New Synthesis of Alkyl Nitrites: The Reaction of Alkyl Alcohols with Nitric Oxide in Organic Solvents. Journal of Organic Chemistry. vol. 64, n° 22, pp: 8076-8079.

Precusores y Sustancias Químicas Esenciales dispuestas por la Ley N° 20.000, de 17 de abril de 2007.

La síntesis de los nitritos (amilo, de butilo y de isobutilo) son procedimientos químicos que no presentan un grado de complejidad elevado, por lo que un usuario con conocimientos básicos en química podría obtenerlo.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

Los nitritos orgánicos son ésteres del ácido nítrico (C-O-NO₂) y del ácido nitroso (C-O-NO), respectivamente. Los mecanismos mediante los cuales actúan en el organismo, han sido ampliamente estudiados y aquí se entrega una recopilación de lo propuesto por Flores (1997)²⁰:

Efectos vasculares: La vasodilatación es el efecto más importante de los nitritos. Estos dilatan venas, arterias y arteriolas de un modo desigual. Dosis pequeñas, causan una marcada venodilatación que origina una redistribución del volumen circulante, desde el corazón y los pulmones, hacia las piernas y las áreas esplácica y mesentérica.

Actividad antianginosa: Esto dependerá si es una angina típica o de esfuerzo, esto se debe, a su capacidad para reducir la demanda de oxígeno por el miocardio, mediante los efectos sobre la circulación sistémica que disminuyen en la precarga y la poscarga. La intensa venodilatación que originan los nitritos, produce una reducción del retorno venoso, de la presión y del volumen telediastólicos ventriculares, con la disminución de la precarga. Además, la vasodilatación arterial disminuye la tensión sistólica de la pared ventricular y, como consecuencia, la poscarga.

Otros efectos: Los nitritos son capaces de actuar sobre casi todas las fibras musculares lisas no vasculares del organismo. Ello provoca una relajación de la musculatura bronquial, del aparato gastrointestinal, del tracto biliar, los uréteres y el útero.

3.2 Efectos terapéuticos

Se utiliza el nitrito de amilo para el tratamiento por intoxicación por cianuro, sin embargo el mecanismo de acción como antídoto, no se encuentra bien dilucidado. A pesar de poseer una eficacia demostrada, la aparición de ciertos efectos adversos durante su aplicación ha llevado a aquellos encargados de su manejo al análisis de alternativas²¹. Dentro de estas opciones, se ha determinado que el uso de nitrito de sodio o edetato de dicobalto presentan ventajas sobre el uso de nitrito de amilo, al no estar asociados a la generación de bradicardia en el paciente como potencial efecto adverso²².

En relación a su modo de acción en el organismo, el consumo de “poppers”, determina un aumento en el suministro de sangre y oxígeno al corazón, reduciendo, de este modo, su carga de

²⁰ Flores J. Farmacología Humana. 3 ed. Barcelona, España: Masson; 1997. p.685-696.

²¹ Lavon, O. y Bentur, Y. (2010). Does amyl nitrite have a role in the management of pre-hospital mass casualty cyanide poisoning? Clinical Toxicology. vol.48, n°6, pp: 477-484.

²² Klimmek, R. y Krettek, C. (1988). Effects of amyl nitrite on circulation, respiration and blood homeostasis in cyanide poisoning. Archives of Toxicology. vol. 62, n° 1-2, pp:161-166

trabajo. Ello se logra por el mecanismo de acción que posee, el que se caracteriza por su capacidad para relajar los vasos sanguíneos y permitir el paso de un mayor volumen de sangre²³. Asimismo, y a pesar de no ser conocido completamente, se ha postulado que su mecanismo de acción como antídoto ante envenenamientos con cianuro, se debe a su efecto inductivo de la metahemoglobina²⁴. Otro de los beneficios atribuidos al uso de nitritos inorgánicos es su capacidad citoprotectora a bajas concentraciones, contribuyendo a la protección de órganos como el corazón²⁵.

En Chile los nitritos son utilizados y considerados como una de las pocas alternativas de antídotos para la intoxicación por cianuro y se encuentran incorporados en el botiquín antidótico del Hospital Clínico de la Universidad Católica²⁶ y son parte del kit de emergencia de empresas especializadas en emergencias, bajo normativas internacionales²⁷.

3.3 Efectos recreativos buscados

Los “poppers”, luego de su consumo, son rápidamente absorbidos, alcanzando prontamente el torrente sanguíneo para actuar como vasodilatadores periféricos. Su acción vasodilatadora, al incrementar el flujo sanguíneo, genera un incremento del ritmo cardíaco y sensaciones de mareo. Sus consumidores asocian estos efectos a sensaciones de vértigos cálidos y euforia. Son dichos efectos, los que provocarían una disminución de las inhibiciones y el aumento del deseo sexual. En este sentido, se ha sugerido que los “poppers” ocasionan una intensificación en las sensaciones del orgasmo, lo que podría ocasionar efectos sinérgicos en la combinación entre nitritos poppers y el uso de otras drogas²⁸.

Informes descritos por usuarios en Erowid²⁹, describen que el uso de “poppers” en solución para inhalación produciría un aumento de la frecuencia cardíaca, sensaciones de cosquilleos en el canal auditivo y una sensación embriagadora, como si recorriera todo el cuerpo a través de la sangre.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Los nitritos de butilo e isobutilo son sustancias eficaces terapéuticamente, pero ellas poseen una estrecha ventana terapéutica³⁰. Esto debido a que ligeros aumentos en las dosis normales, podrían asociarse a la producción de metahemoglobinemia, la cual resulta útil durante el tratamiento de intoxicación por cianuro, pero cuando ocurre bajo condiciones normales de salud, es considerada una patología^{31 32}. Además, el uso de “poppers”, de acuerdo con otros estudios, ha demostrado

²³ PubMed Health. Amyl Nitrate (by breathing). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0008992/?report=details>

²⁴ Lavon y Bentur. Ob. Ci.

²⁵ Shiva, S. et al. (2007). Nitrite augments tolerance to ischemia/ reperfusion injury via the modulation of mitochondrial electron transfer. The Journal of experimental medicine. vol. 204, n°. 9, pp: 2089-2102

²⁶ Rios. (2012). Antídotos: ¿Cuáles, cuándo y cuánto? Centro de Información Toxicológica de la Universidad Católica. Cap. 6, Pag. 48-50.

²⁷ Rhemer Productos. (2014). Instrucciones para el tratamiento del envenenamiento con cianuro. Disponible en: <http://www.rhemer.cl/biblioteca/category/4-intervencion-con-cianuro?download=77:antidoto-cianuro-instrucciones-oms>.

²⁸ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Review of alkyl nitrites (“poppers”) (2016). Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/508179/Poppersadvice.pdf

²⁹ Erowid. My Experience of the True Aphrodisiac . Inhalants - Nitrites (Poppers). Disponible en: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=65420>

³⁰ Rango de concentraciones, luego de la eficaz, entre el cual no ocurrirían efectos adversos luego del consumo de una sustancias.

³¹ Gowans. S. (1990). Fatal methaemoglobinaemia in a dental nurse. A case of sodium nitrite poisoning. British Journal of General Practice. vol. 10, n°5, pp: 470-471.

³² Hunter, L. et al. (2011). Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. British Journal of Clinical Pharmacology. vol. 72, n°1, pp: 18–26.

producir consecuencias perjudiciales para la vista, particularmente alteraciones ópticas y pérdida transitoria de la visión^{33,34}.

El consumo de estos inhalantes puede generar conductas adictivas, con un importante impacto en el comportamiento sexual excesivo. Asimismo, puede producir trastornos en el estado de ánimo, trastornos de ansiedad, fobia social, déficit atencional, hiperactividad, paranoia, trastornos obsesivos compulsivos, comportamientos agresivos y trastornos psiquiátricos (Karila *et al.*, 2011).

Para la desintoxicación, se han realizado tratamientos ambulatorios integrados, que consisten en el uso de benzodiazepinas, ansiolíticos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), medicamentos para la hipersexualidad y el trastorno depresivo. En estos casos, para evitar los cuadros de abstinencia, se incluyen tratamientos antidepressivos³⁵.

En suma, se debe mencionar que el uso de poppers en dosis bajas y cuando se utiliza esporádicamente, rara vez presenta efectos adversos que sean considerados como graves, sin embargo, cuando se utilizan dosis altas y su uso es frecuente, estos podrían llegar a producir efectos considerablemente dañinos para la salud, sobre todo cuando se utilizan con otros solventes como cloruro de etilo³⁶.

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015, por el SENDA, se da a conocer que, en lo que concierne al uso de inhalantes, no hubo variación en la prevalencia entre los años 2012 al 2014, obteniéndose un 0,1%³⁷. El tramo de edad, de mayor prevalencia es la población más joven, entre 12 y 18 años con un 0,4%.

El grupo de inhalantes o aquellos que carecen de esta condición, incorpora, entre otras sustancias, al “poppers”, neoprén, bencina, tolueno y cloruro de etilo. En consultas adicionales al SENDA, se informa que la prevalencia en cuanto al consumo específico de “poppers” durante el 2014, fue de un 0,05% y la prevalencia vinculada a consumos que se realizan una vez en la vida, fue de un 0,12%.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

En la actualidad, no se encuentran descritas en los listados de control en nuestro país, sustancias químicamente similares a aquellos nitritos estudiados en el presente reporte. Sin embargo, en el artículo 5° de la ley 20000 se identifica el suministro de hidrocarburos aromáticos a menores de 18 años como un delito. Dichas sustancias son sustancias inhalantes con características psicoactivas, la cual representa la única similitud con las sustancias estudiadas en el presente reporte.

³³ Davies, A. et al. (2012). Adverse ophthalmic reaction in poppers users: case series of 'poppers maculopathy'. Eye (London), vol. 26, n° 11, pp: 1479-1486.

³⁴ Pece, A. (2004). Transient visual loss after amyl Isobutyl nitrite abuse. Seminars in ophthalmology. vol.19, n° 3-4, pp: 105- 106.

³⁵ Idem.

³⁶ Hall. T. et al (2015). Sometimes Poppers Are Not Poppers: Huffing as an Emergent Health Concern among Users. Journal of gay and lesbian mental health. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399803/>

³⁷ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

4. Estatus Normativo

4.1 Regulación Internacional

A nivel de organismos internacionales, las Naciones Unidas han invitado a los Estados miembros de la Convenciones de 1961, 1971 y 1988 a entregar información sobre el abuso de estas sustancias, a través de la Tabla Internacional de Control de Narcóticos³⁸.

En Francia, se optó por entregar advertencias en el empaque, en vez de prohibición total, mientras que, en Canadá, éstas se encuentran bajo control³⁹.

En el caso del Reino Unido, estas sustancias no se encuentran controladas por la legislación asociada a drogas ilícitas (“The Misuse of Drug Act” [1971] o “Psychoactive Substances Act” [2016]), pero si se encuentran reguladas en los listados vinculados al control de productos medicinales (Medicines Act [1968])⁴⁰.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

El Reglamento de la Ley N° 20.000 no incluye, en ninguna de sus listas, a las sustancias inhalantes que tengan como estructura química base a los nitritos de alquilo.

Como se indicó *supra*, el artículo 5° de la ley N° 20.000, tipifica como delito el suministro a menores de 18 años, a cualquier título, de productos que contengan hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno u otras similares.

4.2.2 Control Administrativo

En este ámbito, el Reglamento de Productos Psicotrópicos no incluye a los nitritos de alquilo (nitrito de amilo, butilo e isobutilo) estudiados en este reporte en sus listas de control.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

A diferencia de las otras drogas estudiadas, la posesión o consumo de “poppers” no parece indicar que existan riesgos sustantivos para la Seguridad Ciudadana, de acuerdo con los criterios que se han considerado en este trabajo. En este sentido, y tal como lo hemos expuesto *supra* los efectos tóxicos asociados al consumo de “poppers” no resultan especialmente graves, elemento que se vincula con el riesgo de que se produzcan acciones violentas o agresiones en contra de las personas o sus bienes. Asimismo, el presente reporte da cuenta que, en términos generales, los efectos recreativos buscados por sus consumidores se consideran inocuos, lo que disminuiría la

³⁸ UNODC. RESOLUTION 53/13. (2010). Use of “poppers” as an emerging trend in drug abuse in some regions. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Drug_Resolutions/2010-2019/2010/CND_Res-53-13.pdf

³⁹ Krans, B. (2016). Poppers: What Do They Actually Do to You? Disponible en: <http://www.healthline.com/health/are-poppers-safe#2>.

⁴⁰ TalkFrank.Poppers. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/poppers>

existencia de mercados ilícitos, la formación de organizaciones criminales y la afectación de los espacios públicos o privados en los cuales podrían realizarse las transacciones ilegales.

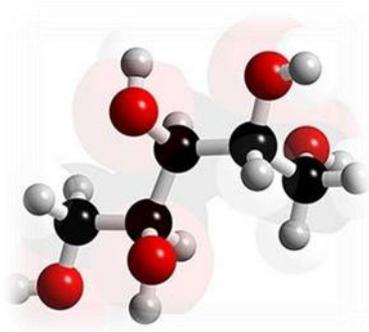
5.2 Salud Pública

En la valoración del bien jurídico salud pública, de acuerdo con el concepto expuesto *supra*, será relevante considerar la capacidad de la sustancia de generar dependencia y los efectos tóxicos que generan sobre sus consumidores. Por ejemplo, respecto al potencial adictivo de las sustancias aquí estudiadas, distintas investigaciones sobre el uso de inhalantes, señalan en general, que estos se potencian cuando son utilizados con otras drogas y no está claro si los inhalantes sirven como droga de inicio⁴¹. Por otro lado, y tal como se menciona en el punto 3.4, el consumo de poppers rara vez presenta efectos adversos que sean considerados como graves, por lo que se necesitarían dosis superiores a las normales o su administración concomitante con otras drogas para producir efectos relevantes. Estas consideraciones, apuntan a la necesidad de contar con mayores antecedentes que permitan considerar estas sustancias como una importante amenaza para la Salud Pública.

5.3 Recomendación

Por los antecedentes y análisis contenidos en el presente informe, este grupo de expertos no recomienda incluir a los nitritos de amilo, de butilo y de isobutilo en las listas de sustancias controladas del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública.

⁴¹ Wu et al. (2004). Use of nitrite inhalants ("poppers") among American youth Journal of Adolescent Health. Vol. 37. Pag. 52–60.



GRUPO N°2: FENILETILAMINAS

2C - X (2C-P, 2C-D y 2C-E); 4,4' - DMAR, 4 - FMP, 3 - FPM; 4 - FA, 4 - MFA, 3 - FA, 3 - FMA, 2 - FA y 2 - FMA

Grupo de expertos N°: 2

Grupo de NSP: Feniletilaminas

Informe N°1: 4-propil-2,5-dimetoxifenetilamina (2C-P), 4-metil-2,5-dimetoxifenetilamina (2C-D) y 4-etil-2,5-dimetoxifenetilamina (2C-E)

1. Antecedentes

1.1 Alcance

La 2-feniletilamina o solo feniletilamina, corresponde a una estructura química con una significativa presencia en drogas con efectos psicoactivos, tanto “clásicas”, como “noveles”. Dentro del primer grupo es posible nombrar algunas ampliamente reconocidas como la anfetamina, metanfetamina y MDMA (comúnmente asociado al nombre éxtasis)¹. Respecto al segundo grupo, podemos encontrar moléculas, como las NSP, tanto psicotrópicas como estupefacientes, que no se encuentran controladas por ninguna de las Convenciones respectivas, no obstante el peligro que representan para la salud pública².

En lo particular, el siguiente reporte trata sobre 3 NSP pertenecientes a la familia de las 2C-X, una denominación utilizada para aquellas drogas ilícitas que poseen un núcleo feniletilamina y que se encuentran sustituidas en las posiciones N°2 y 5 por un grupo químico del tipo metoxilo, además de unas moléculas con características lipofílicas en la posición N° 4. Esta familia corresponde a una de las subclasificaciones más importante del grupo “feniletilaminas”. Concretamente, se trata de las moléculas 4-propil-2,5-dimetoxifenetilamina (2C-P), 4-propil-2,5-dimetoxifenetilamina (2C-E) y 4-metil-2,5-dimetoxifenetilamina (2C-D). Sin perjuicio de lo anterior, el análisis propuesto puede ser utilizado para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de feniletilaminas, que, por su configuración molecular y efectos, se consideren similares a las NSP estudiadas.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

La estructura química feniletilamina corresponde a un núcleo ampliamente relacionado al sistema nervioso central, primeramente, por su presencia en variados neurotransmisores que funcionan como “señales químicas” que dan inicio, regulan y finalizan acciones en el sistema. Ejemplos de ellos son la norepinefrina y la dopamina. La norepinefrina se vincula a los estados de alerta, aprendizaje y a la respuesta del sistema circulatorio en situaciones de riesgo. Por su parte, la dopamina es una sustancia neurotransmisora asociada al control de movimientos, diversos estados de ánimo, además del reforzamiento positivo y dependencia^{3,4}. Estos dos ejemplos, dan

¹United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Phenethylamines. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/275dd468-75a3-4609-9e96-cc5a2f0da467>

² UNODC. What are NPS? Disponible en : <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>

³Blows, W. (2000). Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. The Journal of neuroscience nursing: journal of the American Association of Neuroscience Nurses.vol.32, n° 4, pp: 234-238.

⁴ Rothman, R. et al (2001). Amphetamine-Type Central Nervous System Stimulants Release Norepinephrine More Potently Than They Release Dopamine and Serotonin. Synapse. vol 39, n°1, pp: 32-41

cuenta de la importancia debido a la similitud de sustancias psicoactivas con neurotransmisores del sistema nervioso central o aquellas que se relacionan directamente con hacer estos mensajeros químicos más disponibles en el organismo.

Un tipo de sustancias psicoactivas relacionadas a la estructura feniletilamina son las NSP conocidas como “2C-X”. La aparición de estas se vincula a las experiencias llevadas a cabo entre los años 1970 y 1980 por la pareja de científicos Alexander y Ann Shulgin, y condujeron a la publicación del libro “Phenethylamines I Have Known and Love” (PIKHAL) en el año 1991. Estos científicos sintetizaron y “probaron” un gran número de feniletilaminas sustituidas^{5,6}. Entre las razones que se expusieron para llevar a cabo estos estudios, se han señalado la exploración de la relación entre éstas estructuras moleculares y su capacidad de producir efectos psicoactivos⁷. Sin embargo, el estudio con fines terapéuticos (anorexígenos, empatógenos, antidepresivos, etc.) de moléculas pertenecientes a esta familia, es significativo alrededor del mundo, y representa una constante fuente de potenciales nuevas moléculas con efectos psicoactivos.

Por otra parte, en la literatura científica no existe claridad respecto a la primera aparición de las NSP objeto de estudio. Situación diferente ocurre con el 2,5 dimetoxi-4-bromopropiletilamina o 2C-B, sindicado como el miembro más conocido de esta familia de NSP. En efecto, se propone que entre los años ochenta y comienzo de los noventa, la droga conocida como 2C-B era producida bajo varios nombres de fantasía (p. ej. Toonies, Spectrum, Bromo) y se comercializaba con la finalidad de aliviar la impotencia, frigidez y la disminución de la libido. Asimismo, se consideraba como una alternativa legal al MDMA (éxtasis)^{8,9}. De acuerdo a un boletín de la DEA, la primera vez que se detectó la sustancia en los Estados Unidos fue en el año 1979.

Concerniente al mercado informal de las sustancias estudiadas, se puede sugerir que ellas llevan aproximadamente una década a disposición de sus consumidores. Esta estimación se efectúa por las notificaciones a los sistemas de alerta temprana de la Unión Europea y las Naciones Unidas. Concretamente, las sustancia 2C-P fue notificada por primera vez al Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías (EMCDDA) el año 2005, mientras que en el caso de 2C-D y 2C-E, la notificación se realizó al año siguiente¹⁰. Por su parte, las primeras notificaciones a la UNODC vinculadas a 2C-D y 2C-E ocurrieron en el año 2009, mientras que la primera comunicación de 2C-P ocurrió el año 2010¹¹.

1.2.2 Panorama internacional

Es posible sugerir que la familia de las feniletilaminas se encuentra ampliamente distribuida alrededor del mundo. De acuerdo a UNODC, la clasificación “feniletilaminas” es una de los que mantiene un mayor número de sustancias identificadas y reportadas por sus países miembros¹².

⁵ King, LA. (2014). *New Phenethylamines in Europe*. Drug testing and analysis. Vol.6, n° 7-8, pp: 808-818.

⁶ Shulgin A y Shulgin A. *PIHKAL: A chemical love story*. Berkeley, California: Transform Press, 1991.

⁷ University College London. David Gems (1999). Book Review: *PIHKAL - A CHEMICAL LOVE STORY/ TIHKAL - THE CONTINUATION*. Disponible en: <http://www.ucl.ac.uk/~ucbtdag/bioethics/writings/shulgin.html>

⁸ Be Vang, D. *et al* (2013). *2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review*. Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology. Vol.9, n° 2, pp: 172-178

⁹ United States Department of Justice. Information Bulletin. (2001). *2C-B (Nexus) Reappears on the Club Drug Scene*. Disponible en: <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs0/665/665p.pdf>

¹⁰ King, LA. (2014). *New Phenethylamines in Europe*. Drug testing and analysis. Vol.6, n° 7-8, pp: 808-818

¹¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Acceso Agosto 2016. <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹² United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

Específicamente, junto a los cannabinoides sintéticos y catinonas sintéticas, las feniletilaminas representan aproximadamente el 70% de la totalidad de NSP detectadas al día de hoy. De este porcentaje, ellas representaban aproximadamente un 20% del total de sustancias notificadas¹².

Este tipo de sustancias han sido detectadas y comunicadas desde varios países. Por ejemplo, en Europa encontramos a Rusia, Italia, Reino Unido y España. En el continente americano, la sustancia ha sido detectada en los Estados Unidos, Canadá, Argentina y Chile¹³.

1.2.2 Situación en Chile

A la fecha del presente trabajo, el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP en lo sucesivo) ha identificado las sustancias 2C-P, 2C-E y 2C-D en muestras incautadas en nuestro país. Los productos incautados se encontraban en forma de polvos de tonalidades beige y blancos y también como estampillas. El hallazgo de las sustancias, se confirmó a través de técnica analítica cromatografía gaseosa acoplada a detector de masas, una de las técnicas más comunes en la detección e identificación de NSP. Cabe destacar que no se ha determinado la concentración de 2C-X en las citadas muestras¹⁴. Todas ellas fueron incautadas y notificadas a UNODC durante el año 2015. El amplio número de incautaciones realizadas, sugeriría que actualmente existe un mercado importante para este tipo de sustancias.

2. **Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención**

2.1 Estructura química base

La familia de NSP feniletilaminas comprende un extenso número de sustancias químicas. Esta cantidad ha permitido sean ordenadas en varias sub-familias, como las series 2D, NBOMes, Benzofuranos y la señalada 2C-X¹⁵. La estructura típica de este tipo de sustancias puede ser caracterizadas en tres zonas: la primera dada por un anillo aromático de 6 carbonos (fenil) unida mediante la segunda zona reconocida como una cadena lateral de dos carbonos (etil), para finalizar con una amina terminal (amina)¹⁶. Con este núcleo central presente, las diferencias entre sub-familias están dadas por variados sustituyentes químicos que modifican su estructura molecular y, posiblemente, sus efectos (tanto potencia como identidad)¹⁷.

¹³ UNODC. (2013). The challenge of New Psychoactive Substances – Global Smart Program. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

¹⁴ Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH). Sistema informático de recepción y análisis de presuntas droga 2016

¹⁵ UNODC. (2013). The challenge of New Psychoactive Substances – Global Smart Program. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

¹⁶ Palmer, R. (2011). Structure-Activity Relationship (SAR) of the Phenethylamines: A Focus on the Basics. Disponible en: http://www.acmt.net/_Library/2011_Forensic_Stimulants/1_7_3BW_PALMER_SAR_2011.pdf

¹⁷ Nichols, D. (2012). Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling.vol. 1, n°5, pp: 559-579.

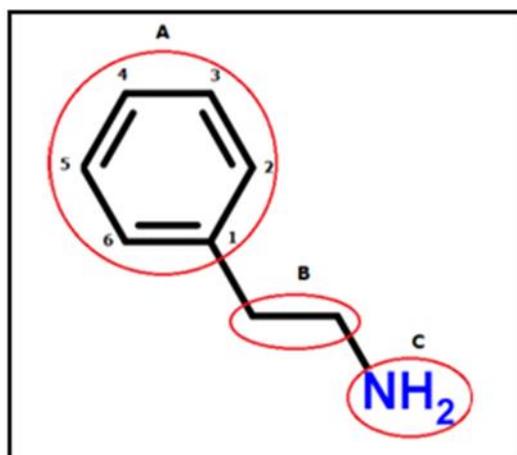


Figura N°1. Estructura química feniletilamina. Anillo aromático (1), cadena alquílica secundaria (2) y amina terminal (3). - Extraído y modificado desde Chempider.com

Respecto de los miembros de las familias 2C-X estudiados, su estructura mantiene el núcleo feniletilamina descrito, siendo este modificado por la incorporación de 3 sustituyentes en el anillo aromático (zona A), específicamente dos grupos metoxi (OCH₃) en las posiciones 2 y 5 del anillo, además de un sustituyente lipofílico en la posición 4¹⁸. Con el fin de ejemplificar cómo pequeñas modificaciones químicas pueden llevar a la obtención de diferentes NSP, podemos observar diferencias estructurales entre un miembro de la familia 2C-X y su análogo de clasificación 2D^{19,20}. La principal distinción entre estas familias corresponde a la sola presencia de un sustituyente metilo extra en el carbono alfa de la feniletilamina (Figura n°2). Esta inclusión generaría efectos más potentes y de mayor duración en los miembros de la clasificación 2D, si se comparan con sus equivalentes de la familia 2C-X²¹. Este ejemplo, demuestra que quienes elaboran o distribuyen clandestinamente estas sustancias, buscan diferenciar los productos para evitar los controles impuestos por disposiciones legales o reglamentarias, además de aumentar la potencia de sus efectos.

¹⁸ Shulgin A, Shulgin A. PIHKAL: A chemical love story. Berkeley, California: Transform Press, 1991.

¹⁹ UNODC. (2013). Ob.Ci.

²⁰ Maurer, H. (2010). Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse. Therapeutic drug monitoring. vol. 32, n°5, pp:544-549

²¹ UNODC. (2013). Ob. Ci.

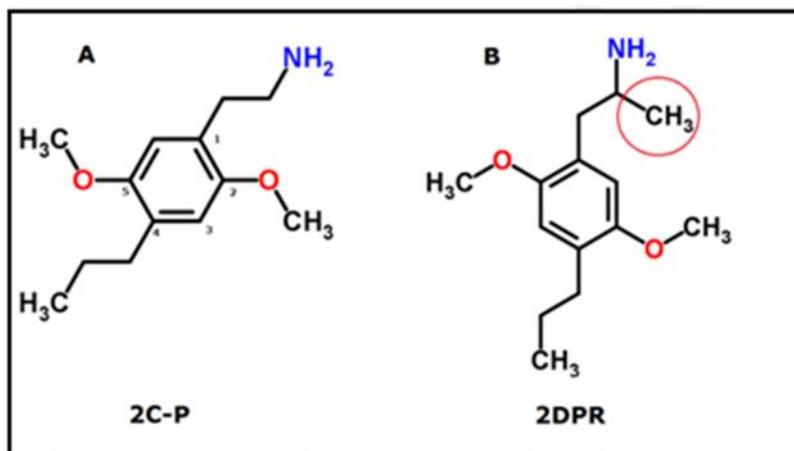


Figura N°2. Estructura química de miembros 2C-P y 2-DOPR de las familias 2C y 2D respectivamente. - Extraído y modificado desde Chemspider.com

Respecto a la estructura de las sustancias estudiadas, la 2C-P corresponde a una feniletilamina sustituida en su anillo aromático en las posiciones 2 y 5 por sustituyentes metoxi y en la posición 4 por un sustituyente hidrofóbico propilo (Figura N°3). Por su parte, tanto 2C-D y 2C-E, mantienen una conformación similar, presentando variaciones únicamente en los sustituyentes de la posición 4, siendo ellos un grupo metilo y etilo para 2C-D y 2C-E, respectivamente²².

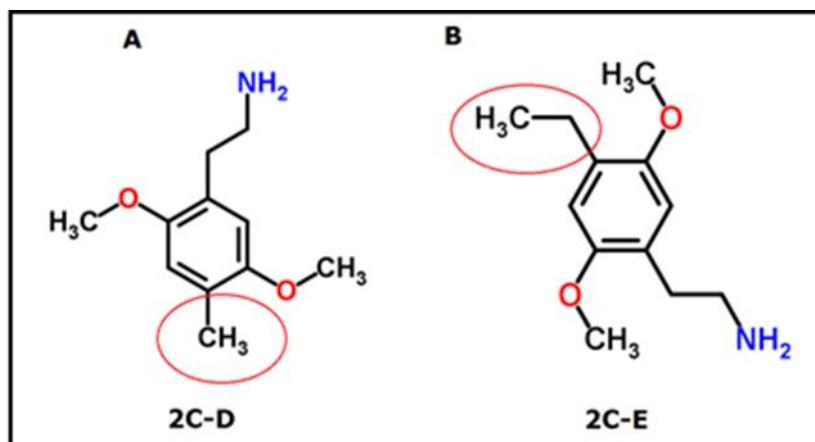


Figura N°3. Estructura química de miembros 2C-D y 2C-E - Extraído y modificado desde Chemspider.com

En relación a las propiedades que emergen de estas diferencias estructurales, estas se pueden asociar a la zona donde se encuentren. Se ha postulado que variaciones en la zona del anillo aromático resultan indispensables para la obtención de efectos alucinógenos en este tipo de sustancias^{23,24}. También, se ha indicado que sustituciones en la amina terminal llevarán a

²² King, LA. (2014). New Phenethylamines in Europe. Drug testing and analysis. Vol.6, n° 7-8, pp: 808-818.

²³ Shulgin A, Shulgin A. PIHKAL: A chemical love story. Berkeley, California: Transform Press, 1991.

²⁴ Nichols, D. (2012). Structure-activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling. Vol. 1, n°5, pp: 559-579.

variaciones en los efectos estimulantes, aunque de manera limitada dependiendo del tamaño del sustituyente²⁵.

Respecto a los efectos psicodélicos, se ha argumentado que para potenciar este tipo de sensaciones lo ideal es incluir las modificaciones en las posiciones 2, 4, 5 del anillo fenilo. Sin embargo, de acuerdo a Nichols (2012) no todas las sustituciones producirían o mantendrían estos efectos psicoactivos, siendo esencial que los grupos químicos incorporados en las posiciones 2 y 5 también sean de pequeño tamaño para no suprimir la actividad. La incorporación de grupos de carácter hidrofóbico en la posición 4, es otro factor que se ha indicado para aumentar la potencia y duración de los efectos alucinógenos²⁶. Se ha mencionado como grupos de estas características los sustituyentes metilo, etilo, propilo, halógenos y alquiltios²⁷.

De manera concordante con la situación expuesta para las sustituciones en 2 y 5, el grupo químico incorporado en la posición 4, deberá ser, además de hidrofóbico, de pequeño tamaño para mantener los efectos psicoactivos. Lo anterior, se presume, se debe a que estas características aumentan la proporción de sustancias que atraviesa la barrera hematoencefálica, quedando disponible para ejercer sus acciones sobre el sistema nervioso central.

En base a lo expuesto, es posible señalar que los mayores efectos y duración de las sustancias establecidas en este estudio, se presentarán luego del consumo de la NSP 2C-P. Lo propuesto, es concordante con la revisión realizada por Vang Dean *et al* (2013), donde se resumen las experiencias de Alexander y Ann Shulgin. Este estudio indica que, a dosis comparativamente menores, 2C-P es capaz de producir efectos por un mayor tiempo que las restantes sustancias estudiadas²⁸.

Finalmente, se debe mencionar que existen otros miembros de la familia de las 2C-X, que, en base a sus similitudes estructurales, podrían producir similares efectos y riesgos en sus consumidores. Dentro de este grupo podríamos identificar al 2,5-dimetoxi-4-nitrofeniletilamina (2C-N) y 2,5-dimetoxi-3,4-dimetilfeniletilamina (2C-G). Estas dos últimas sustancias (2C-N y 2C-G), a pesar de compartir con las sustancias estudiadas las sustituciones mediante grupos metoxi y la presencia de un sustituyente alógeno, no fueron consideradas en este reporte, debido a la escasez de información y la baja cantidad de notificaciones.

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Las NSP materia de este informe, se pueden encontrar principalmente en forma de comprimidos, capsulas, polvos o en forma líquida. Según la forma física que presenten, pueden ser consumidas oralmente o esnifadas, siendo esta última vía la que produce los efectos más rápidos e intensos²⁹.

2.3 Métodos de síntesis

²⁵ Idem.

²⁶ Moléculas que tiene a reaccionar naturalmente con sustancias no acuosas.

²⁷ Monte, A. et al. (1996). Dihydrobenzofuran Analogues of Hallucinogens. 3.1 Models of 4-Substituted (2,5-Dimethoxyphenyl)alkylamine Derivatives with Rigidified Methoxy Groups. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol.35, n°15, pp:2953-2961

²⁸ Be Vang, D. et al (2013). 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. Vol.9, n° 2, pp: 172-178

²⁹ Idem.

Aunque el análisis detallado de las rutas sintéticas que llevan a la obtención de 2C-P, 2C-D y 2C-E, exceden el objeto de este trabajo, es posible señalar que estas se encuentran explicadas en el libro *PIHKAL* (Phenethylamines I Have Known And Loved) escrito por Ann y Alexander Shulgin³⁰. De acuerdo con la propuesta de estos autores, es posible señalar que los precursores iniciales serán aquellos que otorguen como base un anillo de benceno sustituido por dos grupos metoxi o 2 grupos hidroxilo, más un metilo (p-dimetoxibenceno y toluhidroquinona respectivamente). La estructura restante puede obtenerse a través de variadas reacciones químicas donde intervienen, por ejemplo: cloruro de propionilo, n-metilformanilida y cloruro de metilo³¹. El diagrama de una posible reacción para la sustancia 2C-P será:

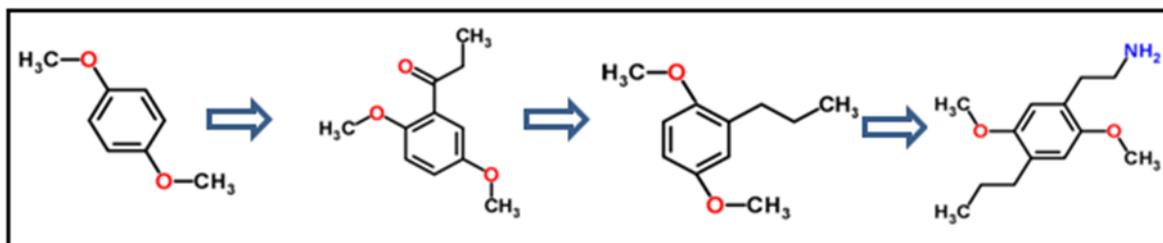


Figura N°4. Descripción grafica de algunos de los pasos seguidos por Shulgin para la obtención del 2C-P. Extraído y modificado desde Chempider.com

2.4 Precursores utilizados

En las síntesis presentadas en el libro *PIKHAL*, tanto p-dimetoxibenceno y toluhidroquinona son utilizados como precursores²¹. A estos se suman cloruro de propionilo, n-metilformanilida, cloruro de metilo y acetato de amonio anhidro.

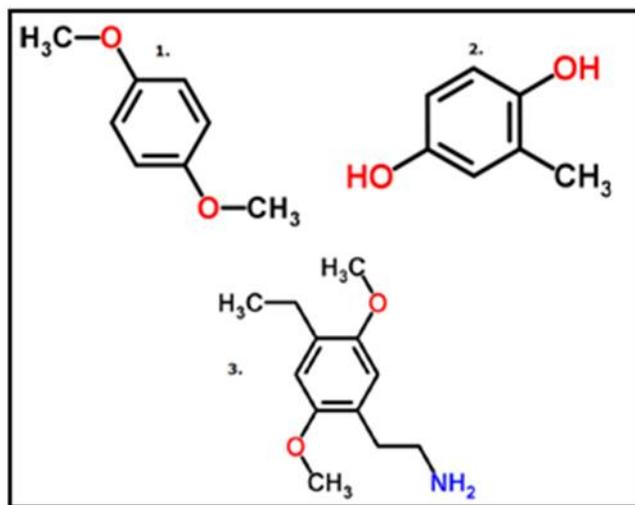


Figura N°5. Estructura química de miembros de los precursores p-dimetoxibenceno (1) y Toluhidroquinona (2) además de la molécula 2C-E (3) para comparación. Extraído y modificado desde Chempider.com

³⁰ Shulgin A, Shulgin A. *PIHKAL: A chemical love story*. Berkeley, California: Transform Press, 1991.

³¹ Idem.

2.5 Sustancias químicas esenciales

Dentro de las sustancias que participan y facilitan la incorporación de los precursores a la estructura de la droga sintética, a través de varias acciones como reacciones de acidificación y de aumento de basicidad, extracciones y re-cristalizaciones, se pueden nombrar, entre otras, al alcohol metílico, diclorometano, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio y acetato de amonio.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de que estas sustancias se sintetizen en nuestro país puede considerarse alta, debido a que tanto los reactivos químicos necesarios, como las técnicas para emplearlos, se encuentran disponibles en nuestro país. Por ejemplo, un kilogramo de p-dimetoxibenceno puede adquirirse por \$148.000.

3. **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1 Farmacología

Tal como se ha mencionado en los puntos anteriores, las sustancias aquí estudiadas corresponden a un grupo de feniletilaminas sustituidas o feniletilaminas alucinógenas, como también se les ha denominado. En general, las moléculas que mantienen un núcleo estructural feniletilamina se asocian a variados efectos psicoactivos como lo son los estimulantes (p. ej. anfetamina), alucinógenos (p. ej. mescalina) y entactógenos (p. ej. MDMA)³². En particular, para las moléculas estudiadas, la presencia de los sustituyentes en el anillo aromático, determina que sus efectos sean principalmente alucinógenos, sin descartar efectos estimulantes menores asociados a la estructura propia de feniletilamina^{33,34}.

Se dispone de escasa información respecto del mecanismo de acción de este tipo de NSP. Con todo, dentro de las características que mantienen con cierta claridad, es posible mencionar su interacción con los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y alfa-adrenérgicos, sobre los cuales podría actuar, tanto como agonista como antagonista³⁵. Esta acción dual explicaría por qué sus efectos son normalmente dosis dependientes y presentarían una combinación entre alucinógenos y estimulantes³⁶. En estas sustancias, la presencia de sustituyentes sobre el anillo aromático incrementaría de manera significativa la afinidad por los receptores de serotonina, específicamente sobre los receptores 5-HT_{2A}. Además, presentaría una baja afinidad por receptores dopaminérgicos D2 y bajos efectos inhibitorios sobre los transportadores de neurotransmisores monoaminérgicos³⁷.

³² Fantegrossi, W. et al. (2008). The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical pharmacology*. Vol.75, n°1, pp: 17-33.

³³ Nichols, D. (2012). Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*. Vol. 1, n°5, pp: 559-579

³⁴ Monte, A. et al. (1996). Dihydrobenzofuran Analogues of Hallucinogens. 3.1 Models of 4-Substituted (2,5-Dimethoxyphenyl)alkylamine Derivatives with Rigidified Methoxy Groups. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol.35, n°15, pp:2953-2961

³⁵ Agonista será aquella sustancia que capaz de unirse a un receptor y generar una respuesta fisiológica. Por su parte, antagonista será aquella que luego de su unión al receptor no produzca aquel efecto fisiológico

³⁶ Be Vang, D. et al (2013). 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. Vol.9, n° 2, pp: 172-178

³⁷ Schifano, F. (2016). Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogenics. *Expert review of clinical pharmacology*. Vol. 9, n°7, pp: 943-954.

Otro rasgo importante a destacar, es la naturaleza de los sustituyentes en la posición n° 4 de la estructura. Conforme a esto, se ha propuesto que mientras más hidrófobo sea el sustituyente, de mejor manera resultará la difusión a través del sistema nervioso central, lo que permitirá a las sustancias ejercer sus efectos de manera más efectiva³⁸. En este sentido, Nichols (1981) indica que, además de mejorar su paso al sistema nervioso central, la sustitución lipofílica permitirá el anclaje adecuado en los “espacios hidrofóbicos” de los receptores serotoninérgicos y así actuar como agonista³⁹. Finalmente, también se debe recordar que la geometría de las moléculas posee un rol primordial en los efectos que ellas producen. Este tipo de análisis, sin embargo, supera los objetivos del presente informe.

Específicamente, es posible reconocer los siguientes efectos en las NSP analizadas:

2C-P: Produce intensos efectos alucinógenos, psicodélicos, y entactógenos. El 2C-P tiene un inicio de acción muy lento y los efectos máximos se producen durante 3 a 5 horas luego de su consumo. Sus efectos pueden durar entre 10 a 16 horas. Algunos usuarios reportan efectos hasta por 18 horas consumiendo dosis más altas (entre 16 a 20 miligramos). Dentro de la familia 2C-X, éste corresponde al compuesto que produce los efectos más prolongados⁴⁰.

2C-E: Esta sustancia es una de las más psicodélicas y potentes de todas las sustancias del tipo 2C-X. Según se informa, el uso de 2C-E genera efectos más intensos en comparación con 2C-B y 2C-I. Es una feniletilamina psicodélica de duración media y algunos usuarios observan similitudes con otros psicodélicos, como el LSD⁴¹. La forma de presentación más común es en polvo o cristales para ser administrada por vía oral o esnifada. Las dosis activas son bajas, por lo que es muy fácil sufrir de una intoxicación por sobredosis⁴².

2C-D: El compuesto 2C-D se identificó en el mercado de drogas ilícitas en los EE.UU. y corresponde a un agonista parcial de los receptores α -1 - adrenérgicos. 2C-D muestra una disminución de la potencia alucinógena, en comparación con los otros compuestos de la familia 2C-X, aunque sigue siendo por lo menos ocho veces más potente que la mescalina. Los efectos aparecen con dosis altas (entre 20 y 60 mg)⁴³.

Finalmente, resulta importante destacar que la mayoría de las feniletilaminas, incluyendo la familia 2C-X, aumentan exponencialmente sus riesgos cuando se consumen junto a alcohol. Además, los compuestos 2C pueden ser peligrosos en combinación con inhibidores de la MAO, como la harmalina o ciertos antidepresivos (IMAO y de otro tipo)⁴⁴.

³⁸ Karch, S. (Ed.) *Drug Abuse Handbook*. London: CRC Press;1998

³⁹ Nichols, D. (1981). *Structure-activity relationships of phenethylamine hallucinogens*. *Journal of pharmaceutical sciences* Journal of pharmaceutical sciences. vol. 70, n°8, pp: 339

⁴⁰ Bretaudeau, M. et al. (2015). *Report of five cases of 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylphenethylamine (2C-P) intoxication following recreational use*. *Toxicologie Analytique et Clinique*. vol. 27, n° 2, pp: 99–104

⁴¹ Fantegrossi, W. et al. (2008). *The behavioral pharmacology of hallucinogens*. *Biochemical pharmacology*. Vol.75, n°1, pp: 17-33.

⁴² Rickli, A. (2015). *Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs)*. *Neuropharmacology*. vol. 99, pp: 546–553.

⁴³ Be Vang, D. et al (2013). *Ob. Ci.*

⁴⁴ Zuba, D. (2012). *Identification and characterization of 2,5-dimethoxy-4-nitro- β -phenethylamine (2C-N) - A new member of 2C-series of designer drug*. *Forensic science international*. vol. 222, no. 1–3, pp: 298–305.

3.2 Efectos terapéuticos

Las sustancias de la serie 2C-X son reconocidas como sustancias tipo MDMA (éxtasis). Esta última, desde que fue nuevamente sintetizada por los Shulgin, en la década de los 70, se propuso como un agente terapéutico con eventual valor en psicoterapia (p. ej., en pacientes con *stress* post-traumático)^{45 46}. En los años 80, y debido a su abuso con fines recreativos, por ejemplo, la sustancia fue incorporada en Estados Unidos al “Controlled Substances Act” de 1985⁴⁷. Desde esta perspectiva, la similitud con los efectos del MDMA a bajas dosis (incremento de la empatía, sociabilidad y capacidades organolépticas), las sustancias de la serie 2C-X podrían llegar a ser estudiadas como potenciales agentes en psicoterapia. Adicionalmente, debido a su afinidad con los receptores serotoninérgicos, se ha postulado su uso como coadyuvante en pruebas de exámenes de laboratorio como scanner cerebrales⁴⁸.

En suma, las sustancias aquí estudiadas no poseen usos terapéuticos y, aparte de la investigación científica, no tienen otros usos lícitos. Concretamente, el 2C-D, es la única sustancia de la familia 2C-X, que se ha estudiado por sus posibles efectos nootrópicos a bajas dosis⁴⁹.

3.3 Efectos recreativos buscados

Una de las primeras referencias sobre el uso de 2C-X con propósitos recreacionales se encuentran señalados en el libro Pihkal⁵⁰. En general los usuarios de estas sustancias, persiguen efectos psicodélicos y estimulantes, tales como alucinaciones, euforia y empatía^{51,52}. Estos efectos serían dosis dependientes, y a dosis bajas, se produciría un aumento en las sensaciones visuales, auditivas y táctiles, acompañadas de efectos estimulantes. A mayores dosis, se busca la obtención de alucinaciones “agradables”, mientras que, si las dosis consumidas se incrementan de manera sostenida, los usuarios pueden experimentar alucinaciones desagradables y signos simpaticomiméticos, tales como taquicardia e hipertensión⁵³.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

El consumo de estas sustancias, puede vincularse a la generación de náuseas, vómitos, taquicardia, hipertensión, hipertermia y muerte^{54,55}. Incluso se ha planteado que el consumo de estas NSP, en algunos casos, podría venir acompañado de pensamientos suicidas⁵⁶.

⁴⁵ Multidisciplinary association for psychedelics studies (MAPS). MDMA assisted psychotherapy. Disponible en: <http://www.maps.org/research/mdma>

⁴⁶ Sessa, B. y Nutt, D. (2015). Making a medicine out of MDMA. *The British Journal of Psychiatry*. vol.206, n°1, pp:4-6

⁴⁷ Freye, E. *Pharmacology and Abuse of Cocaine, Amphetamines, Ecstasy and Related Designer Drugs*. Netherlands; Dordrecht: Springer 2009

⁴⁸ Blazzer, A. et al. (2008). Structure-Activity Relationships of Phenylalkylamines as Ligands for 5-HT_{2A} Receptors. *ChemMedChem*. vol. 3, n°9, pp: 1299-1309.

⁴⁹ Ho, BT. et al. (1970). Amphetamine analogs. II. Methylated phenethylamines. *Journal of medicinal chemistry*. vol.13, n°1, pp: 134-135.

⁵⁰ Shulgin A, Shulgin A. *PIHKAL: A chemical love story*. Berkeley, California: Transform Press, 1991.

⁵¹ Be Vang, D. et al (2013). 2C or Not 2C: Phenethylamine Designer Drug Review. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*. Vol.9, n° 2, pp: 172-178

⁵² Maurer, H. (2010). Chemistry, pharmacology, and metabolism of emerging drugs of abuse. *Therapeutic drug monitoring*. Vol. 32, n°5, pp:544-549

⁵³ Zuba, D. (2012). Identification and characterization of 2,5-dimethoxy-4-nitro-β-phenethylamine (2C-N) - A new member of 2C-series of designer drug. *Forensic science international*. vol. 222, no. 1–3, pp: 298–305.

⁵⁴ Be Vang, D. et al (2013). *Ob. Ci.*

⁵⁵ Maurer, H. (2010). *Ob. Ci.*

⁵⁶ Zuba, D. (2012) *Ob. Ci.*

En general, los derivados estudiados en el presente reporte, y de manera similar al MDMA, se consideran sustancias con una baja mortalidad. No obstante, es relevante destacar que sobre ellos no se han realizados estudios toxicológicos exhaustivos y que, por otro lado, se conocen NSP de la misma clasificación vinculados a significantes efectos adversos, especialmente en altas dosis⁵⁷. Así, se conocen casos donde sus consumidores han sufrido de disuria temporal, hemorragia ventricular y leucoencefalitis, estos últimos graves efectos asociados al consumo de 2C-I y 2C-E. Otros efectos tóxicos comunes son: agitación, depresión respiratoria, y convulsiones⁵⁸.

Un estudio conducido por Bretaudeau *et al.* (2015) reportó 5 casos de toxicidad asociados al consumo de la sustancia 2C-P, en jóvenes de entre 17-21 años, durante una fiesta. Los principales detectados fueron midriasis, severa agitación, confusión, alucinaciones visuales, taquicardia y un aumento en la presión sanguínea⁵⁹. Si bien los casos reportados no terminaron en fatalidades, este resultado se podría asociar a la edad y salud de aquellos que las consumieron y podrían esperarse resultados diversos, si los consumidores presentaran algún tipo de patología previa.

Estos estudios *in vitro* han sido acompañados por otros, donde se analizan sus efectos farmacológicos en ratas. En este sentido, Eshleman *et al.* (2014) llevó a cabo un estudio donde se analizaron las características neuro-farmacológicas de varias feniletilaminas sustituidas, demostrando que los miembros de la serie 2C-X producían una depresión en la actividad locomotora de las ratas. En bajas dosis, 2C-D y 2C-E produjeron efectos estimulantes opuestos⁶⁰. Específicamente, en relación al consumo de 2C-E, este se ha vinculado a una intoxicación masiva de 10 pacientes que mostraron diversos efectos tóxicos como: euforia, alucinaciones y diversos problemas cardiacos. Uno de estos casos resulto en la muerte del consumidor luego de haber aspirado la sustancia y debido a un paro cardíaco⁶¹.

En consecuencia, es posible afirmar, en base a la información reseñada, que el consumo de estas sustancias resulta peligroso, más allá del grado de mortalidad que podrían imputárseles.

3.5 Prevalencia de consumo

A la fecha de este informe, existe consenso en reconocer que la obtención de datos sobre la prevalencia, constituye un desafío. Una de las herramientas más utilizadas en la averiguación de estos antecedentes, son las encuestas que se realizan a nivel de subpoblaciones. Dentro de esta información, se encuentra la proporcionada por Nugteren-van Lonkhuyzen *et al.* (2015), quien cita un reporte de la Unión Europea (2014) sobre 13.000 adultos jóvenes donde se indica que al menos un 8% de ellos ha utilizado NSP durante su vida y que este valor ha aumentado desde el 2011, donde solo alcanzaba un 4%⁶². Por último, la investigación de Dargan (2013), contiene un

⁵⁷ Rickli, A. (2015). Receptor interaction profiles of novel N-2-methoxybenzyl (NBOMe) derivatives of 2,5-dimethoxy-substituted phenethylamines (2C drugs). *Neuropharmacology*. vol. 99, pp: 546–553.

⁵⁸ Be Vang, D. et al (2013). *Ob. Ci.*

⁵⁹ Bretaudeau, M. et al. (2015). Report of five cases of 2,5-dimethoxy-4-(n)-propylphenethylamine (2C-P) intoxication following recreational use. *Toxicologie Analytique et Clinique*. vol. 27, n°. 2, pp: 99–104

⁶⁰ Eshleman, A. et al (2014). Behavioral and neurochemical pharmacology of six psychoactive substituted phenethylamines: mouse locomotion, rat drug discrimination and in vitro receptor and transporter binding and function. *Psychopharmacology*. vol.231, n°5, 875-888.

⁶¹ Lugassy, D. *Clinical Toxicology, An Issue of Emergency Medicine Clinics of North America*. Estados Unidos, Elsevier. 2014

⁶² Van Lonkhuyzen, JJ. et al. (2015). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans. *Drug and alcohol dependence*. vol.1, n°157, pp: 18-27.

muestreo llevado a cabo el año 2010, cuyo elemento fueron consumidores habituales de éxtasis (693). Entre sus resultados, se indica que el 3% de los sujetos investigados, consumían habitualmente drogas psicodélicas como 2C-I y 2C-E⁶³.

En cuanto a nuestro país, no se encontraron datos que enseñen la prevalencia de consumo de las aquí analizadas, sin embargo el Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (SENDA) señala que entre los años 2013 y 2014, el consumo de alucinógenos se duplicó en Chile, llegando a un 0,5%⁶⁴. Este dato es relevante, debido a que los efectos alucinógenos son una de las consecuencias más reconocidas entre los consumidores de sustancias del tipo 2C-X.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

El tipo de sustancias analizadas en este informe, corresponde a moléculas químicas que buscan emular tanto los efectos psicodélicos de determinadas sustancias, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), y los efectos empatógenos del MDMA (éxtasis), no pudiendo descartarse los efectos estimulantes que derivan de su estructura básica de feniletilamina. En cuanto a los controles internacionales, estas NSP no se encuentran consideradas ni en la Convención de 1961, como tampoco en el Convenio de 1971. En relación a sus derivados directos, solo una de las aproximadamente 21 moléculas de la familia 2C-X se encuentra en las listas de la Convención de 1971, específicamente: 2C-B). En Chile el Decreto N° 867, contempla varios miembros de esta familia de NSP, específicamente 6 derivados a saber, 2C-T, 2C-T-2, 2C-T-7, 2C-C, 2C-I y 2C-B. Comparativamente, varios de los miembros controlados necesitarían de mayores dosis para ejercer efectos en menor tiempo, que las NSP objeto de este trabajo. Si bien dicho factor, no es determinante para afirmar la peligrosidad de las sustancias si se sugiere prestar atención a la situación de estas NSP, especialmente si se estima que las tres han sido incautadas en nuestro país.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación internacional

Las feniletilaminas sustituidas, son reconocidas como sustancias con potencial de abuso y por su capacidad de representar una amenaza para la salud pública. Lo anterior, como hemos expuesto en este informe, se debe principalmente a los efectos que generan en sus consumidores y por la ausencia de usos terapéuticos conocidos.

Pese a ello, el Convenio de 1971 no contempla en ninguna de sus listas a las NSP 2 C-P, 2 C-D y 2 C-E.

En Europa, son varios los países que controlan de manera específica miembros de la familia estudiada. En este sentido, apunta la decisión adoptada por la Unión Europea el año 2004, en orden a establecer que los países participantes debían tomar medidas para controlar y sancionar penalmente el tráfico ilícito de 2C-I, 2C-T-2 y 2C-T-7⁶⁵. La Ley Alemana de Narcóticos, mantiene en

⁶³ Dargan, P (ed.). Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013

⁶⁴ SENDA. Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (2014). Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/Pg/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

⁶⁵ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2004). RISK ASSESSMENTS 2C-I, 2C-T-2 y 2C-T-7. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index33353EN.html>

dicho país un control sobre las NSP objeto de estudio. España, por su parte, a través del Decreto Supremo 2829/1977, también regula las sustancias indicadas anteriormente, añadiendo en el año 2016, los derivados de 2C-B-NBOMe y 2C-C-NBOMe. En el caso de Portugal, se controlan, además de 2C-I, 2C-T-2 y 2C-T-7, las sustancias 2C-P y 2C-T. Finalmente, el Reino Unido, a través del Psychotropic Substances Act de 2016, establece criterios de legislación análoga, lo que permite incluir a los miembros 2C-I, 2C-E, 2C-B y 2CT.

En relación al continente americano, Estados Unidos, mantiene una extensa lista de drogas bajo control, donde es posible encontrar 10 miembros de la serie 2C-X en la lista número I del Acta de Sustancias Controladas. Asimismo, dentro de las entidades catalogadas como “no consumible por seres humanos”, se contemplan las sustancias 2C-P, 2C-D y 2C-E.

En Latinoamérica, Brasil controla las sustancias 2C-D y 2C-E (ambas analizadas en el presente reporte). Argentina, a su turno, regula las sustancias 2C-T-2, 2C-T-7, 2C-I y 2C-B. Por último, en Perú, solo se controla 2C-B junto a otras NSP como lo son metcatinona y DOM.

4.2 Chile

4.2.1 Control Administrativo

A la fecha de este informe, ninguno de los Reglamentos que establecen una fiscalización de carácter administrativo, contempla en sus listados a miembros de la familia de las 2C-X.

4.2.2 Control Penal

El Reglamento de la Ley N° 20.000, no contempla ninguna de las sustancias analizadas en el presente informe. Sin perjuicio de lo anterior, otros miembros de la familia 2C, se encuentran incluidos en las listas del Decreto N° 867, a saber: 2C-T, 2C-T-2, 2C-T-7, 2C-C, 2C-I y 2C-B.

5. **Consideraciones Finales**

5.1 Seguridad Ciudadana

Las sustancias estudiadas en el presente informe han sido detectadas e identificadas en nuestro país durante el año 2016. Estas no representan solo un evento aislado dentro del fenómeno de las NSP y su relación con nuestro país. En efecto, a la incautaciones mencionadas se suman la incautación de otros miembros de las NSP analizadas, como lo son 4-fluoro-metilfenidato (4F-MPH), 3-fluoro-fenmetrazina (3-FPM) y 5-(fluoropentil-Indol-3-il) -(2,2,3,3-tetrametilciclopropil) metanona (XLR-11), miembros de las feniletilaminas y cannabinoides sintéticos. El arribo a territorio nacional de estas sustancias, permite sugerir que en nuestro país existe un mercado para sus consumidores y por lo mismo, para los delitos que se puedan vincular a ellas.

Es ampliamente reconocida la rapidez que con la que ha evolucionado el mercado de las nuevas sustancias psicoactivas y la “adaptación” que ha mostrado frente a las diversas respuestas normativas propuestas por los gobiernos. Estas razones, deben fundamentar la especial atención para evitar que las consecuencias de su comercialización y consumo (con todo lo que ellas puedan acarrear) afecten de manera repentina y bruscamente a la población. Por ejemplo, las sustancias aquí presentadas pueden ser obtenidas mediante la utilización de sustancias químicas (materias

primas) tanto controladas como no controladas, además de requerir pequeños espacios para su producción. Así, la facilidad de materias primas e infraestructura permiten hipotetizar la aparición de laboratorios clandestinos en medio de comunidades sin que ellas puedan notarlos, trayendo consigo los inminentes riesgos de la manipulación de sustancias químicas sin las condiciones necesarias, conjuntamente a los daños ecológicos asociados a la generación de desechos de la producción. A estos peligros para la ciudadanía se deberán sumar aquellos propios del mercado de las drogas (p. ej. delitos bajo la influencia de las sustancias o para financiar su consumo).

5.2 Salud Pública

Dentro del mercado de las nuevas sustancias psicoactivas existen varios elementos que pueden considerarse como riesgosos para la salud pública. Por ejemplo: La imitación que estas sustancias proponen respecto a drogas clásicas, permitiendo que las primeras puedan comercializarse como las segundas, sin tener los mismos márgenes de peligrosidad.

Adicionalmente, se debe agregar que estas NSP son comercializadas usualmente como mezclas de sustancias que no son de conocimiento para el consumidor. Esto provoca que el usuario se vea expuesto a los posibles efectos sinérgicos de aquella mezcla y como consecuencia, a graves efectos adversos. Por otro lado, lo rápido del fenómeno también ha impedido el desarrollo de protocolos de detección y análisis para todas las drogas consideradas NSP. Esto representa un claro inconveniente tanto para su estudio, como en lo relativo a la elaboración de estrategias que protejan a la población, velando para que sus efectos se mantengan en niveles mínimos.

Finalmente, respecto a las sustancias estudiadas, se conoce un importante número de efectos adversos que se han asociado su consumo, individual o en conjunto a otras sustancias psicoactivas, dentro de ellos podemos nombrar: vómitos, taquicardia, hipertensión, hipertermia, depresión respiratoria, convulsiones y muerte. Estas consecuencias son manifestaciones evidentes sobre el riesgo del consumo de las NSP aquí estudiadas.

5.3 Recomendación

Por los motivos descritos en el presente estudio, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 a las siguientes sustancias:

1. 2C-P o 4-propil-2,5-dimetoxifenetilamina.
2. 2C-E o 4-etil-2,5-dimetoxifenetilamina.
3. 2C-D o 4-metil-2,5-dimetoxifenetilamina.

Grupo de expertos N°2

Grupo de NSP: Feniletilaminas

Informe N°2: 4,4' - dimetilaminorex (4,4' – DMAR), 4 – fluoro – metilfenidato – (4 – FMP) y 3 – fluoro – fenmetracina (3-FPM)

1. Antecedentes

1.1 Alcance del presente informe

En el grupo de sustancias químicas catalogadas como “feniletilaminas” o “derivados de feniletilamina” pueden distinguirse tanto moléculas endógenas como exógenas, siendo un ejemplo importante de estas últimas aquellas drogas psicoactivas sintéticas consumidas con fines recreativos. Dentro de este grupo de sustancias existen algunas que no presentan el núcleo feniletilamina de forma evidente (a pesar de conservarlo) y se encuentran formando parte de una molécula mayor que “esconde” la estructura. En lo particular, éste reporte analiza una de estas sustancias, a saber: 4,4' dimetilaminorex (4,4'-DMAR).

Sin perjuicio de lo anterior, el análisis considerará otras sustancias que poseen aquella misma característica estructural, además de efectos estimulantes y simpaticomiméticos¹ similares a los del 4,4' – DMAR, específicamente: 4-fluoro-metilfenidato (4-FMP) y 3-fluoro-fenmetrazina (3-FPM). Si bien, un análisis químico exhaustivo podría no clasificar estas sustancias como feniletilaminas, dada la presencia del núcleo estructural y efectos estimulantes semejantes, se decidió incluirlas dentro de este informe.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

El fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas no es reciente y durante los últimos años su disponibilidad ha aumentado de manera considerable. En efecto, según la UNODC, hasta la fecha el número de sustancias químicas que cumple con las características para ser considerada una NSP supera las 640 entidades². El nacimiento de los derivados de feniletilaminas se asocian principalmente con la publicación del libro “Phenethylamines I Have Known and Love” (PIKHAL) en el año 1991³. Específicamente, la sustancia estudiada, la 4,4'-DMAR, es considerada un estimulante de gran potencia, siendo detectada por primera vez en Holanda, en el año 2012⁴. Luego de esta fecha, la sustancia ha sido identificada en varios países del continente europeo en los años 2012, 2013 y 2014⁵. En relación a las sustancias 3-FPM y 4-FMP, su presencia sería más

¹ Sustancias que actúan sobre el sistema nervioso simpático. Una de las subdivisiones del sistema nervioso autónomo.

² United Nations Office on Drugs and Crimes (UNODC). Progress and challenges: The dynamic nature of NPS. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2016/April/progress-and-challenges-the-dynamic-nature-of-nps.html>

³ Shulgin A, Shulgin A. PIKHAL: A chemical love story. Berkeley, California: Transform Press, 1991.

⁴ Coppola, M. y Mondolla, R. (2015). 4,4'-DMAR: Chemistry, Pharmacology and Toxicology of a New Synthetic Stimulant of Abuse. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. Vol.117, n°1, pp: 26-30

⁵ Europol and EMCDDA. Early Warning Notification - Link suspected between deaths and new psychoactive substance: 4-methylaminorex, para-methyl derivative. Disponible en: <https://www.europol.europa.eu/content/link-suspected-between-deaths-and-new-psychoactive-substance-4-methylaminorex-para-methyl-de>

bien novedosa, siendo solo notificadas durante los años 2014 y 2015 en el mismo continente⁶. Lo anterior, podría ser un reflejo de la migración de usuarios al consumo de otras alternativas disponibles que producen efectos similares.

1.2.2 Panorama internacional

Los datos expuestos por UNODC sugieren que la sustancia 4,4'-DMAR es principalmente consumida en Europa donde ha sido detectada en varios países, tales como Hungría, Dinamarca, Finlandia, Francia, Holanda, Rumania, Suecia y el Reino Unido⁴. En términos generales, esta situación se replica con 3-FPM y 4-FMP, que, por ejemplo, han sido notificadas desde el Reino Unido, Francia y Hungría. A diferencia de lo que ocurre con la 4-FMP y 4,4'-DMAR, 3-FPM ha sido detectada e informada desde Canadá.

1.2.3 Situación en Chile

De acuerdo a la información oficial entregada en nuestro país, así como de otros organismos relevantes, p. ej., UNODC y la Comisión Interamericana para el Control de Abuso de Drogas (en adelante CICAD), la NSP 4,4-DMAR no ha sido detectada en Chile y no está sujeta a ningún tipo de fiscalización, a diferencia de lo que acontece con sus análogos más reconocidos como aminorex y 4-metilaminorex, los que se encuentran considerados en las listas de control, tanto penal como administrativo.

Situación contraria es la que ocurre tanto con 4-FMP y 3-FPM, toda vez que ellas han sido detectadas en nuestro país. Así lo corrobora la información proporcionada por la Policía de Investigaciones de Chile durante el primer semestre de las 2016, señalando que ambas sustancias fueron incautadas en el Aeropuerto Internacional Comodoro Arturo Merino Benítez, en conjunto a otras sustancias que se encuentran bajo control legal. En relación con los análogos de las mencionadas NSP, esto es, metilfenidato y fenmetracina, ellas se encuentran en los listados contenidos, tanto en el Reglamento de la Ley N° 20.000, como en el Reglamento de Productos Psicotrópicos.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

El grupo de NSP “feniletilaminas” abarca un número importante de sustancias y, a diferencia de otros grupos, como los cannabinoides sintéticos, mantiene un núcleo químico central en todas sus entidades. Éste núcleo puede ser más evidente en algunos de los integrantes que en otros⁷. Así, por ejemplo, las tres sustancias que se analizan en este informe, mantienen los grupos químicos y la distribución básica de una feniletilamina, pero su cadena lateral conformada por dos carbonos unidos a una amina, se encuentran formando parte de una estructura cíclica. En otras palabras, la referida cadena lateral es parte de una estructura molecular mayor.

⁶ United Nations Office on Drugs and Crimes (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁷ UNODC. (2013). The challenge of New Psychoactive Substances – Global Smart Program. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

En el caso de la 4,4'-DMAR, químicamente corresponde a un derivado de oxazolina, que mantiene la estructura básica del aminorex, pero con la incorporación de dos sustituyentes metilo en las posiciones 4 y 4' de la molécula⁸.

Por su parte, el 4-FMP, es un análogo halogenado⁹ del conocido estimulante metilfenidato y corresponde a una piperidina donde es posible apreciar el núcleo feniletilamina en su estructura¹⁰. Esta mantiene intacto el núcleo del metilfenidato, pero incorpora de un sustituyente flúor en la posición n°4 del anillo aromático de la molécula¹¹.

Coincidentemente, 3-FMP también considera la inclusión de un sustituyente halógeno, pero en la sustancia fenmetracina, una molécula clasificada dentro de las fenilmorfolinas y estudiada por su potencial como anorexígeno y su participación en terapias de drogodependencias¹².

Finalmente, las tres sustancias que sirven como base a las NSP objeto de este estudio, esto es, aminorex, metilfenidato y fenmetracina, han sido consideradas como sustancias relacionadas a feniletilamina, más específicamente a las anfetaminas, que poseen la terminal amina incorporada a estructuras cíclicas y mantienen propiedades estimulantes que surgen de ella¹³.

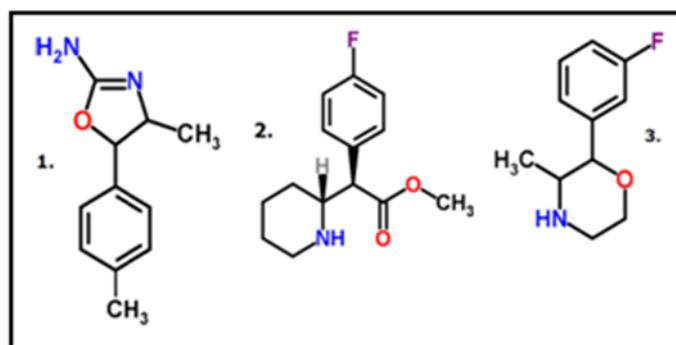


Figura N°1. Estructura química de las NSP 4,4'-DMAR (1), 4-FMP (2) y 3-FPM (3).
Extraído y modificado desde Chemspider.com

En relación a la estructura del 4,4' DMAR, es importante indicar que se ha propuesto que la presencia de los dos sustituyentes metilo establecen dos centros quirales (posiciones 4 y 5 de la molécula), lo que determinaría la existencia de 4 enantiómeros, los que a su vez, podrían generar diferencias tanto en sus propiedades físicas, como en los efectos en aquellos que la consumen¹⁴. Adicionalmente, y en base a estudios realizados, es posible sugerir que la inclusión de estos sustituyentes produce una mayor potencia en sus efectos farmacológicos si se comparan con

⁸ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Report on the Synthetic Stimulant 4,4'-DMAR (2014). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

⁹ Sustancia que posee en su estructura un elemento químico del grupo de los halógenos. En este caso: flúor

¹⁰ European Project Response. Analytical Report 4F-MPH (C14H18FNO2). Disponible en: http://www.policija.si/apps/nfl_response_web/0_Analytical_Reports_final/4F-MPH-ID-1352-15-report_final.pdf

¹¹ Deutsch, H. et al (1996). Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. Journal of medicinal chemistry. Vol. 39, n°6, pp: 1201-1209

¹² McLaughlin, G. et al. (2015). Test purchase, synthesis and characterization of 3-fluorophenmetrazine (3-FPM) and differentiation from its ortho- and parasubstituted isomers. Drug Testing and Analysis. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810957>

¹³ National Institute on Drug Abuse. Pharmacology and Toxicology of Amphetamine and Related Designer Drugs. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/94.pdf>

¹⁴ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Report on the Synthetic Stimulant 4,4'-DMAR (2014). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

algunos análogos y otras sustancias relacionadas. Por ejemplo, de acuerdo a estudios conducidos por Brandt *et al* (2014) se indica que la sustancia 4,4' DMAR mantiene importantes efectos anorexígenos, incluso superiores a anfetamina y metanfetamina, además de presentar una importante actividad sobre los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina. Particularmente, los efectos sobre la serotonina, son superiores a los que generan la anfetamina, aminorex y 4-aminorex generándose riesgos de síndrome serotoninérgicos, cuando es consumido en grandes dosis o en conjunto a otros inhibidores de la recaptación o liberadores de serotonina¹⁵.

La sustancia 4-FMP, por su parte, deriva del estimulante de uso farmacéutico metilfenidato. Esta NSP mantiene la estructura básica del metilfenidato, más la incorporación de un grupo flúor en el anillo fenil de la molécula¹⁶. La estructura presenta un centro quiral dando origen a dos enantiómeros, de los cuales se ha descubierto que solo uno es activo farmacológicamente: el dexmetilfenidato¹⁷. Sobre este isómero óptico¹⁸ y sus análogos sustituidos, se ha propuesto que el mecanismo de acción, a través del cual ejercen sus efectos estimulantes, es similar al de la cocaína, específicamente en su relación con terminales nerviosas dopaminérgicas y el transportador de dopamina (DAT). Con todo, cabe hacer notar que estas sustancias mantendrían el mismo potencial de abuso que el estimulante extraído desde la hoja de coca¹⁹. En relación a estos efectos, se ha sostenido que tanto el anillo fenil como el anillo piridina, estructuras presentes en 4-FMP, son significativos para su actividad sobre los transportadores de dopamina. En relación al sustituyente en la posición 4 del anillo aromático, se ha sugerido que este no afecta de manera negativa los efectos de la molécula en sus consumidores. Sin embargo, comparativamente una modificación en la posición 3 del anillo produciría una mayor potencia en los efectos que aquella en la posición 4²⁰. Finalmente, se debe mencionar que varias nuevas sustancias psicoactivas han surgido de la modificación de la estructura base del metilfenidato, por ejemplo: etilfenidato, 3,4-diclorometilfenidato, isopropilfenidato, metilnaftidato y propilfenidato²¹.

En relación a la NSP 3-FPM, esta sustancia es un derivado del estimulante anorexígeno fenmetracina y corresponde a un análogo de anfetamina con su amina terminal incorporada a una estructura cíclica²². La NSP estudiada modifica su estructura base de fenmetracina, mediante la inclusión de un sustituyente flúor en la posición número 4 del anillo aromático, al igual que el caso de 4-FMP²³. El 3-FPM posee dos centros quirales, lo que genera que habitualmente sea encontrada como una mezcla racémica de enantiómeros, de los cuales solo uno es farmacológicamente activo

¹⁵ Brandt, S. et al (2014). Characterization of a novel and potentially lethal designer drug, (±)-cis-para-methyl-4-methylaminorex (4,4'-DMAR, or "Serotoni"). Drug testing and analysis. Vol. 6, n° 7-8, pp: 684-695.

¹⁶ European Project Response. Analytical Report 4F-MPH (C14H18FNO2). Disponible en: http://www.policija.si/apps/nfl_response_web/0_Analytical_Reports_final/4F-MPH-ID-1352-15-report_final.pdf

¹⁷ Schatzberg, A. (Ed.) The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology, Fourth Edition. American Psychiatric Publishing. London. 2009

¹⁸ Compuestos que son la imagen especular de una molécula y no siendo superponibles.

¹⁹ Drug Enforcement Administration (DEA). METHYLPHENIDATE. Disponible en: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/methylphenidate.pdf

²⁰ Satendra, S. (2000). Chemistry, Design, and Structure-Activity Relationship of Cocaine Antagonists. Chemicals Reviews. vol. 100, n°3, pp: 925-1024.

²¹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (España). Las Nuevas Sustancias Psicoactivas. Un Reto para la Salud Pública. Sistema Español de Alerta Temprana. Disponible en: http://www.codajic.org/sites/www.codajic.org/files/Nuevas_sustancias_espanol.pdf

²² Mardal, M. et al (2016). 3-Fluorophenmetrazine, a fluorinated analogue of phenmetrazine: studies on in vivo metabolism in rat and human, in vitro metabolism in human CYP isoenzymes and microbial biotransformation in *Pseudomonas Putida* and wastewater using GC and LC coupled to (HR)-MS techniques. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. vol.128, pp: 485-495.

²³ Brown, GR. et al (1990). Synthesis and resolution of the novel appetite suppressant 2-benzylmorpholine, a nonstimulant isomer of phenmetrazine. The Journal of pharmacy and pharmacology. Vol.42, n°11, pp:797-799.

(trans-(+)-fenmetracina). Esta NSP mantiene los efectos estimulantes de su estructura base fenmetracina, los que a su vez han sido asociados a la presencia del grupo fenilisopropilamina, una región característica de los estimulantes del tipo anfetamínicos²⁴.

En síntesis, las tres NSP estudiadas mantienen rasgos característicos, más allá de sus diferencias. Entre dichas similitudes, debemos observar que se trata de NSP que surgen de la modificación de sustancias psicoactivas previamente utilizadas con fines terapéuticos (aunque sea brevemente), a saber: aminorex, metifenidato y fenmetracina. Por otro lado, es posible sostener que estas NSP surgen por la incorporación de sustituyentes en el anillo aromático de la estructura feniletilamina, que forma parte de otras estructuras cíclicas y que, a pesar de ello, podrían ejercer efectos similares a la estructura de feniletilamina, cuando ésta se encuentra libre. Asimismo, estas sustituciones corresponden a metilos en el caso de 4,4'-DMAR y a flúor tratándose de 4-FMP y 3-FPM. En cuanto a estos grupos, es posible mencionar que todos son incluidos en el anillo aromático del sistema, situación que ha sido generalizada en varios estudios, como una de las razones para la disminución de los efectos estimulantes de este tipo de moléculas y un potencial aumento en las características alucinógenas o psicodélicas de las sustancias modificadas²⁵.

Adicionalmente, se ha propuesto que la incorporación de un aceptor de electrones, como resultan ser los sustituyentes metilos, aumentan la lipofilicidad de las sustancias, lo que permitiría una mejor difusión hacia el sistema nervioso central. Por su parte, la incorporación de halógenos a las estructuras, específicamente de molécula de flúor, podría hacer que las moléculas aumentaran su lipofilicidad en comparación a las moléculas tipo (metifenidato y fenmetracina) mejorando su potencia como agente del sistema nervioso central, además de proteger las sustancias frente al metabolismo oxidativo^{26,27}. Las variantes aquí expuestas, sirven como ejemplo de las diversas estrategias que podrían emplear quienes se encuentran vinculados a la producción y comercialización de NSP, ya sea con el fin de evadir los sistemas de control establecidos y/o modificar los efectos de sustancias tipo.

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Actualmente no se posee mucha información respecto a las vías de administración de las NSP 3-FPM y 4-FMP y 4,4'-DMAR. De esta última se ha señalado que es posible encontrarla como un sólido incoloro, mientras que en forma de sal²⁸, sería un sólido de color blanco soluble en agua^{29,30}. En cuanto a la vía de administración, se sugiere que comúnmente su consumo es por vía oral, aunque también se han detectado consumo mediante administración intranasal e inhalación. Existen reportes de varios países de Europa, en los que se informan casos de muerte, indicando que los usuarios consumieron la droga pensando que se trataba de comprimidos de éxtasis o

²⁴ Glennon, RA. (1999). Arylalkylamine drugs of abuse: an overview of drug discrimination studies. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. vol.64, n°2, pp: 251-256

²⁵ Nichols, D. (1981). Structure-activity relationships of phenethylamine hallucinogens. *Journal of pharmaceutical sciences* *Journal of pharmaceutical sciences*. vol. 70, n°8, pp: 339

²⁶ Brown, GR. et al (1990). Ob. Ci.

²⁷ EMCDDA. (2014). 4,4'-DMAR EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 4,4'-DMAR (4-methyl-5-(4-methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-amine). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_229825_EN_TDAS14006ENN.pdf

²⁸ Estado en el cual una droga ha sido tratada (ionizada y unida a un contraion) para aumentar su solubilidad.

²⁹ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Report on the Synthetic Stimulant 4,4'-DMAR (2014). Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/report-summary-synthetic-stimulant-44-dmar>.

³⁰ EMCDDA. (2014). Ob.Ci.

anfetamina. Las dosis varían de acuerdo a la vía de administración. La dosis típica por vía oral oscila entre los 20 y 30 mg, aunque han reportado dosis de hasta 200 mg³¹.

Por otro lado, el derivado de metilfenidato 4-FMP, podría ser encontrado en formas físicas sólidas como polvos o comprimidos. Esta situación es concordante con otras nuevas sustancias psicoactivas basadas en metilfenidato, como etilfenidato y 3,4-diclorometilfenidato, las cuales pueden adquirirse como polvos, cristales o tabletas con aproximadamente 50 mg³². Estas sustancias psicoactivas serían consumidas principalmente mediante administración oral.

De manera similar, 3-FPM también puede ser identificarse como un sólido, específicamente como polvo de color blanco, que usualmente es consumido por vía oral^{33,34}.

2.3 Métodos de síntesis u obtención

La ruta sintética que permitiría obtener la sustancia 4,4'-DMAR, han sido estudiadas y expuestas en diversos trabajos, entre ellos uno conducido por Brandt *et al.* (2014)³⁵ y los reportes elaborados, tanto por la Organización Mundial de la Salud³⁶, como por El Centro de Monitoreo Europeo de Drogas y Drogodependencia (EMCDDA por sus siglas en inglés)³⁷. Si bien en la síntesis descrita más abajo, el precursor primario resulta ser 4-metil-propiofenona, es el intermediario 4-metilmecatrina (mefedrona) el que resulta clave. Esta sustancia es sometida a una reducción (con borohidruro de sodio) para producir el precursor 2-amino-1-(p-tolil) propano-1-ol. La conversión final a cis-4,4'-DMAR es llevada a cabo con bromuro de cianógeno (BrCN) o cianato de potasio (KOCN) para obtener trans-4,4'-DMAR³¹.

³¹ EMCDDA. (2014). 4,4'-DMAR EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 4,4'-DMAR (4-methyl-5-(4-methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-amine). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_229825_EN_TDAS14006ENN.pdf

³² Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm (2015). Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/420983/TCDO_methylphenidate_NPS.pdf

³³ Mardal, M. et al (2016). 3-Fluorophenmetrazine, a fluorinated analogue of phenmetrazine: studies on in vivo metabolism in rat and human, in vitro metabolism in human CYP isoenzymes and microbial biotransformation in *Pseudomonas Putida* and wastewater using GC and LC coupled to (HR)-MS techniques. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. vol.128, pp: 485-495.

³⁴ McLaughlin, G. et al. (2015). Test purchase, synthesis and characterization of 3-fluorophenmetrazine (3-FPM) and differentiation from its ortho- and parasubstituted isomers. *Drug Testing and Analysis*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810957>

³⁵ Brandt, S. et al (2014). Characterization of a novel and potentially lethal designer drug, (±)-cis-para-methyl-4-methylaminorex (4,4'-DMAR, or "Serotoni"). *Drug testing and analysis*. Vol. 6, n° 7-8, pp: 684-695.

³⁶ World Health Organization (WHO) (2015). Para-methyl-4-methylaminorex (4,4'-DMAR), Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.5_44_DMAR_CRev.pdf

³⁷ Europol and EMCDDA. Early Warning Notification - Link suspected between deaths and new psychoactive substance: 4-methylaminorex, para-methyl derivative. Disponible en: <https://www.europol.europa.eu/content/link-suspected-between-deaths-and-new-psychoactive-substance-4-methylaminorex-para-methyl-de>

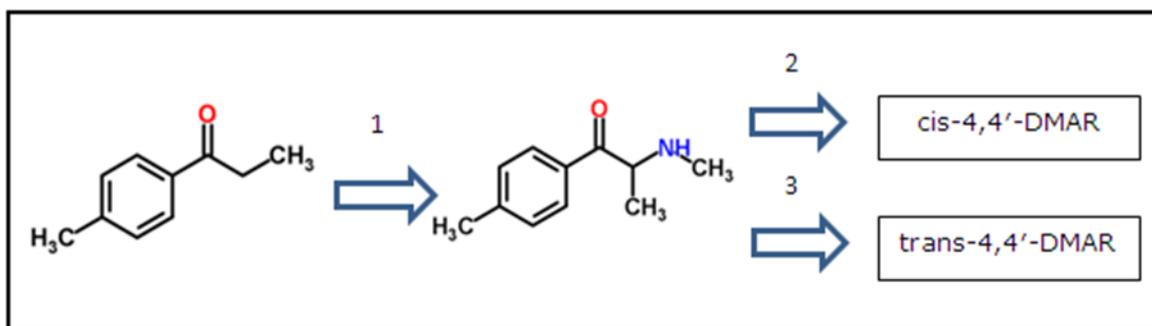


Figura N°2. Síntesis propuesta para los estereoisómeros de 4,4'-DMAR. 1= varios pasos y reactivos utilizados (ej. sodio dimetilformamida, etanol, ácido clorhídrico y borohidruro de sodio, 2= cianuro de bromo, 3= cianato de potasio. Extraído y modificado desde Chemspider.com

Por su parte, la NSP 4-FMP podría ser obtenida mediante la reacción clásica con la cual sintetiza su molécula patrón: el metilfenidato. Esta sustancia farmacológica puede ser generada mediante la reacción entre un derivado fenilacetoniitrilo adecuado (p. ej. 4-fluoro-fenilacetoniitrilo) y con una piridina halogenada (p. ej. 2-cloropiridina) en presencia de sodio amida, para luego de ser hidrolizado con ácido sulfúrico y hacerlos reaccionar con dimetilsulfato en metanol, para finalmente hidrogenar con ácido acético y un catalizador de platino y así obtener el metilfenidato fluorado^{38,39}.

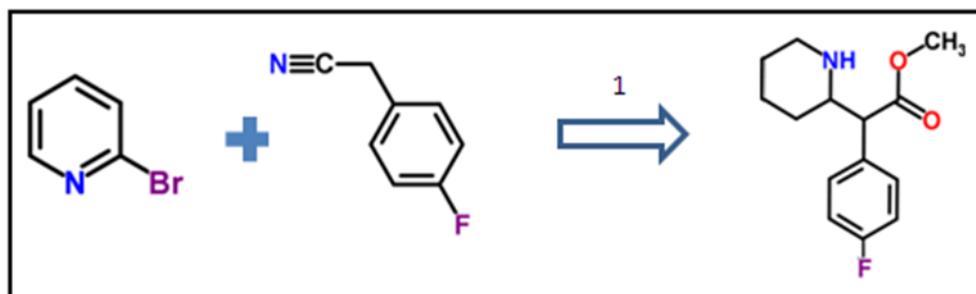


Figura N°3. Síntesis propuesta para los 4 - fluorometilfenidato. 1= Sodio amida, ácido sulfúrico, dimetilsulfato, alcohol. Extraído y modificado desde Chemspider.com

Por último, en relación a 3-FPM, en un estudio conducido por McLaughlin *et al.* (2015) se propone una ruta sintética que no solo permitiría obtener el análogo sustituido en la posición número 3 del anillo (meta), sino también aquellos modificados en las posiciones 2 y 4 (orto y para)⁴⁰. Esta reacción propone como punto de partida una adecuada propiofenona, en este caso sustituida por el grupo flúor en la posición deseada (fluoropropiofenona). Esta molécula, luego de ser bromada, puede ser sustituida por la incorporación de etanolamina, dando como resultado un intermediario que, ante un tratamiento adecuado, da como resultado 3-fluoro-fenmetrazina.

³⁸ Deutsch, H. et al (1996). Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. Journal of medicinal chemistry. Vol. 39, n°6, pp: 1201-1209

³⁹ Vardanyan, R. and Hruby, V. Synthesis of Best-Seller Drugs. Academic Press: London. 2016

⁴⁰ McLaughlin, G. et al. (2015). Test purchase, synthesis and characterization of 3-fluorophenmetrazine (3-FPM) and differentiation from its ortho- and parasubstituted isomers. Drug Testing and Analysis. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810957>

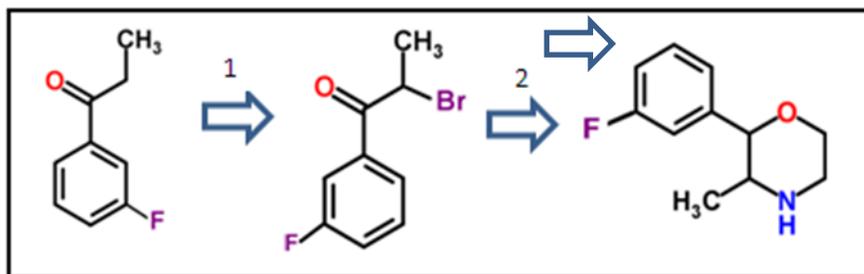


Figura N°4. Síntesis propuesta para 3-FMP. 1= Bromación (Br₂), 2 = Varios etapas y reactivos (p. ej. etanolamina, borohidruro de sodio, ácido sulfúrico). Extraído y modificado desde Chempider.com

2.3 Precusores utilizados

La síntesis dada a conocer en el trabajo conducido por Brandt *et al.* (2014)⁴¹, considera 3 intermediarios claves que podrían ser utilizados como precursores en la elaboración ilícita de 4,4'-DMAR, específicamente 4 - metil - propiofenona, 4-metilmecatínona (una NSP por si misma) y 2-amino-1-(p-tolil) propano-1-ol. En relación a síntesis de 4-FMP, deben considerarse los precursores 4-fluoro-fenilacetnitrilo y la 2-bromo-piridina. Concerniente a 3-FPM, las sustancias esenciales para su obtención clandestina podrían ser fluoropropiofenona y etanolamina.

2.4 Sustancias químicas esenciales

Son aquellas sustancias químicas que, no siendo precursores, pueden utilizarse en la preparación de sustancias psicoactivas⁴². Las funciones que estas sustancias pueden cumplir son variadas y por ello su número es bastante amplio. Durante la revisión de la síntesis propuesta por Brandt *et al.* (2014), Deutsch *et al.* (1996) y McLaughlin *et al.* (2015) se observó la utilización de las siguientes sustancias químicas controladas: diclorometano, acetona, metanol, carbonato de sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico e hidróxido de sodio^{43,44,45}.

2.5 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de que estas sustancias se sinteticen en nuestro país puede considerarse alta, debido a que tanto los reactivos químicos necesarios como las técnicas para emplearlos, se encuentran disponible en nuestro país. Por ejemplo, 100 ml de 4-metil-propiofenona, el precursor de 4,4' DMAR podría adquirirse en nuestro país por valores cercanos a \$79.000.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

⁴¹ Brandt,S. et al (2014). Characterization of a novel and potentially lethal designer drug, (±)-cis-para-methyl-4-methylaminorex (4,4'-DMAR, or "Serotoni"). Drug testing and analysis. Vol. 6, n° 7-8, pp: 684-695.

⁴² Decreto N° 1.358, de 17 de abril de 2007, del Ministerio del Interior y Seguridad Pública.

⁴³ Brandt,S. et al (2014). Characterization of a novel and potentially lethal designer drug, (±)-cis-para-methyl-4-methylaminorex (4,4'-DMAR, or "Serotoni"). Drug testing and analysis. Vol. 6, n° 7-8, pp: 684-695.

⁴⁴McLaughlin, G. et al. (2015). Test purchase, synthesis and characterization of 3-fluorophenmetrazine (3-FPM) and differentiation from its ortho- and parasubstituted isomers. Drug Testing and Analysis. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810957>

⁴⁵ Deutsch, H. et al (1996). Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. Journal of medicinal chemistry. vol. 39, n°6, pp: 1201-1209

3.1 Efectos Farmacológicos

En términos generales, las tres sustancias analizadas en el presente reporte son consideradas como estimulantes. Este tipo de efecto farmacológico, normalmente se asocia a sustancias que son capaces de inhibir la recaptación o estimular la liberación de neurotransmisores como noradrenalina, dopamina y serotonina, aumentando la cantidad de ellas en el espacio sináptico, dejándola disponibles para producir sus efectos por más tiempo⁴⁶. En particular, la sustancia 4,4'-DMAR, es una NSP derivada de aminorex, un reconocido estimulante del sistema nervioso central, utilizado terapéuticamente por sus propiedades anorexígenas y que fue abandonado debido a sus efectos secundarios del tipo estimulante y su relación con casos de hipertensión pulmonar⁴⁷. Asimismo, desde esta misma molécula base surgió el derivado 4-metil-aminorex, el que modificaba la estructura mediante la incorporación de un grupo metilo. Tanto aminorex como 4-metilaminorex, se encuentran actualmente controladas por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 por las Naciones Unidas⁴⁸.

En relación a la farmacología del 4,4'-DMAR, esta sustancia se reconoce principalmente como una sustancia psicoactiva de carácter estimulante. Este efecto se vincula a la capacidad que posee de actuar sobre los transportadores de los neurotransmisores noradrenalina, dopamina y serotonina⁴⁹. Los efectos se ejercerían con potencias similares a otros estimulantes importantes y estructuralmente relacionados como lo son anfetamina, 4-MAR y la sustancia base, aminorex⁵⁰. Sin embargo, esta similitud se asociaría solo a los neurotransmisores noradrenalina y dopamina, pues en cuanto al transportador de serotonina su potencia de acción es mayor que para las restantes sustancias nombradas (análogos aminorex y metilaminorex)⁵¹. Los efectos que derivan de la utilización de esta sustancia, que podrían durar varias horas, consistirían en un incremento en el estado de alerta y de energía, y de temperatura corporal. Asimismo, podría generar o aumentar la ansiedad y agitación, producir nerviosismo excesivo y confusión⁵².

La sustancia 4-FMP corresponde a un análogo sustituido de metilfenidato, lo que podría sugerir acciones y efectos similares a esta última sustancia. En lo particular, metilfenidato es una sustancia de carácter estimulante, actualmente utilizada para el tratamiento del déficit atencional⁵³. Sus efectos se asocian a la capacidad que posee esta estructura molecular de actuar sobre los transportadores de noradrenalina y dopamina, inhibiendo su recaptación y extracción desde el espacio sináptico⁵⁴. Ahora bien, en relación a 4-FMP, no se encontró información suficiente que detalle su mecanismo de acción en términos farmacológicos. Sin embargo, algunos estudios (Singh 2000) indican que los efectos estimulantes de derivados de metilfenidato se asocian a las acciones

⁴⁶ Miliario, c: et al (2016). Neuropharmacology of new psychoactive substances nps: focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabinomimetics and and amphetamine-like stimulants. *Frontiers in neuroscience* [electronic resource]. 10:153

⁴⁷ McLaughlin, G. et al (2015). *Ob. Ci.*

⁴⁸ Convenio Sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 (UNODC). Promulgación y vigencia año 1990.

⁴⁹ Schifano, F. (2016). Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogens. *Expert review of clinical pharmacology*. Vol. 9, n°7, pp: 943-954

⁵⁰ Brandt, S. et al (2014). *Ob. Ci.*

⁵¹ Shulgin A, Shulgin A. *PIHKAL: A chemical love story*. Berkeley, California: Transform Press, 1991.

⁵² Talktofrank, 4,4'-DMAR. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/44%E2%80%99-dmar>

⁵³ Drug Enforcement Administration (DEA). METHYLPHENIDATE. Disponible en: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/methylphenidate.pdf

⁵⁴ Docherty, JR. (2008). Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *British journal of pharmacology*. vol.154, n°3, pp: 606-622.

sobre el transportador de dopamina, de manera similar a la forma en que lo hace la cocaína⁵⁵. El estudio antes referido sugiere que las sustituciones en la posición 4 serían aquellas que generan los derivados más potentes en comparación con sustituciones en las posiciones 2 y 3 (las que solo pueden llegar a ser equipotentes). De manera concordante, Deutsch *et al.* (1995) sostiene que aquellos derivados de metilfenidato sustituidos en la posición 4 con elementos de las características del flúor, tienden a presentar una potencia de unión a los receptores que los haría aún más potentes que la molécula metilfenidato base⁵⁶. En general, los efectos vinculados a los análogos de metilfenidato, son euforia, excitación elevada, mayor concentración, incremento de la sociabilidad y del deseo sexual⁵⁷.

Finalmente, 3-FPM, derivado de fenmetrazina, es una sustancia psicoactiva clasificada como estimulante. La sustancia modelo, fenmetrazina, fue comercializada terapéuticamente como anorexígeno, pero finalmente su venta fue suspendida debido a los efectos secundarios que traía consigo en su utilización, como, por ejemplo, la estimulación del sistema nervioso central y ansiedad⁵⁸. En lo particular, los efectos de la fenmetrazina estarían gatillados por la habilidad de esta sustancia para liberar o inhibir la recaptación de los neurotransmisores de dopamina y, en menor medida, de serotonina⁵⁹. Así, un estudio conducido por Namjoshi *et al.* (2015), establece que la presencia de sustituyentes en la posición 3 del anillo aromático, como es el caso de 3-FPM, propiciaría la generación de efectos estimulantes por la liberación de neurotransmisores desde las neuronas, inhibiendo la función de su transportador y bloqueando la recaptación de ellos⁶⁰. Los efectos vinculados a este tipo de NSP son estimulación, ansiedad, aumento en el vigor, excitación y aumento de confianza⁶¹.

3.2 Efectos terapéuticos

Actualmente no hay aplicaciones terapéuticas para 4,4' - DMAR. El enantiomero trans-4,4'-DMAR, ha aparecido en varias patentes relacionadas con la preparación de inhibidores de la fosfolipasa A2, sin embargo, otros usos aún no se detectan en la literatura científica y tampoco en patentes existentes^{62,63}.

Algo similar ocurre con los derivados 4-FMP y 3-FPM, ya que ambas sustancias derivan de una molécula modelo que se utilizó con fines terapéuticos. Sin embargo, aparte de la investigación científica, a estos análogos no se les conocen usos lícitos. Con todo, se debe hacer notar que es

⁵⁵ Singh, S. (2000). Chemistry, design, and structure-activity relationship of cocaine antagonists. *Chemicals Review*. Vol. 8, n°3, pp:925-1024

⁵⁶ Deutsch, et al. (1996). Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol.39, n°6, pp:1201-1209

⁵⁷ Schifano, F. (2016). Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogenics. *Expert review of clinical pharmacology*. Vol. 9, n°7, pp: 943-954

⁵⁸ Chait, LD. et al (1987). Reinforcing and subjective effects of several anorectics in normal human volunteers. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*.vol.242, n°3, pp:777-783

⁵⁹ Namjoshi, O. et al. (2015) Chemical modifications to alter monoamine releasing activity of phenmetrazine analogs as potential treatments of stimulant addiction. *Drug and Alcohol Dependence*.vol 146, pp: e48

⁶⁰ Idem.

⁶¹ Mardal, M. et al (2016). 3-Fluorophenmetrazine, a fluorinated analogue of phenmetrazine: studies on in vivo metabolism in rat and human, in vitro metabolism in human CYP isoenzymes and microbial biotransformation in *Pseudomonas Putida* and wastewater using GC and LC coupled to (HR)-MS techniques. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*.vol.128, pp: 485-495.

⁶² Europol and EMCDDA. Early Warning Notification - Link suspected between deaths and new psychoactive substance: 4-methylaminorex, para-methyl derivative. Disponible en: <https://www.europol.europa.eu/content/link-suspected-between-deaths-and-new-psychoactive-substance-4-methylaminorex-para-methyl-de>

⁶³ WHO. (2015). Para-methyl-4-methylaminorex (4,4'-DMAR), Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.5_44_DMAR_CRev.pdf

dentro de esta categoría, donde los derivados de metilfenidato y fenmetrazina, estarían siendo analizados como potenciales coadyuvantes en el tratamiento de la adicción a las sustancias psicoactivas de carácter estimulante (p. ej. cocaína)^{64 65 66}.

3.3 Efectos Recreativos buscados

Se sugiere que el consumo de estas sustancias se asocia a la búsqueda de efectos similares a los que se producen en sus sustancias patrones. Por ejemplo, en relación al consumo de “Serotoni”, nombre con el que llaman a las tabletas de 4,4’ –DMAR, se esperan efectos similares a la anfetamina, aminorex y MDMA. Específicamente, la producción de un rápido aumento de energía o un incremento en su percepción, alerta y aumento de temperatura corporal. Estos efectos tendrían una larga duración si se comparan con los generados por estimulantes clásicos como anfetamina⁶⁷. Para el caso de 4-FMP, sus efectos deseados van de la mano con el metilfenidato. Algunos usuarios describen aumento en el ánimo y la energía, sensación de agitación, incremento del deseo sexual y sociabilidad⁶⁸. Finalmente, en el caso de la 3-FPM, sus usuarios señalaron aumento de la sociabilidad luego de su consumo, estimulación, ligereza mental, aumento de energía, euforia y enfoque en las actividades que se realizan⁶⁹.

3.6 Efectos adversos y tóxicos identificados

Si bien a la fecha de este reporte solo existe información detallada sobre los efectos adversos y tóxicos de 4,4’-DMAR, respecto a las otras NSP aquí analizadas el conocimiento sobre ellas surge desde un número acotado de publicaciones y mediante publicaciones de sus consumidores. Por ejemplo, de acuerdo al informe publicado por la Organización Mundial de la Salud para la sustancia 4,4’-DMAR, los efectos adversos que esta puede llegar a producir van desde la agitación extrema, hipertermia, problemas de respiración, hasta la taquicardia, convulsiones y paro cardíaco⁷⁰. Adicionalmente, el citado informe menciona que en el norte de Europa se han reportado al menos 32 víctimas fatales asociadas al consumo de 4,4’-DMAR. Sin embargo y como ocurre comúnmente, en muchos de estos casos fatales, el consumo de la sustancia no fue único, sino parte de una situación de policonsumo de sustancias psicoactivas.

Por otra parte, los derivados de metilfenidato se han asociado al desarrollo de insomnio, paranoia y alucinaciones como efectos adversos comunes. Junto a estos, los efectos tóxicos más críticos descritos serían la aparición de comportamiento bizarro, violento, pensamientos suicidas y psicosis⁷¹. Sin embargo, se debe precisar que los efectos aludidos no son exclusivos de la 4-FMP, desde que se han descrito de manera general para los derivados de metilfenidato, los que incluso

⁶⁴ Satendra, S. (2000). Chemistry, Design, and Structure–Activity Relationship of Cocaine Antagonists. *Chemicals Reviews*. vol. 100, n°3, pp: 925-1024.

⁶⁵ Deutsch, H. et al (1996). Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. *Journal of medicinal chemistry*. vol. 39, n°6, pp: 1201-1209

⁶⁶ Namjoshi, O. et al. (2015) *Ob.Ci*.

⁶⁷ EMCDDA. (2014). 4,4’-DMAR EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 4,4’-DMAR (4-methyl-5-(4-methylphenyl)-4,5-dihydrooxazol-2-amine). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_229825_EN_TDAS14006ENN.pdf

⁶⁸ Drug Forum. Disponible en: <https://drugs-forum.com/index.php>

⁶⁹ Erowid. Disponible en: <https://www.erowid.org>

⁷⁰ WHO. (2015). Para-methyl-4-methylaminorex (4,4’-DMAR), Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.5_44_DMAR_CRev.pdf

⁷¹ Schifano, F. (2016). Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogenics. Expert review of clinical pharmacology. Vol. 9, n°7, pp: 943-954

se han asociado a varios casos de muerte, entre 2013 y 2014, como se describe en el informe del Advisory Council on the Misuse of Drugs (Reino Unido) del año 2015⁷².

Por último, en relación a la 3-FPM, no existen demasiados antecedentes, fuera de aquellos publicados por sus propios usuarios o los conocidos por el consumo de la molécula base fenmetracina. Dentro de ellos, es posible mencionar los siguientes: alta ansiedad, sudoración y ritmo cardiaco irregular, comportamiento hostil, agresivo y pensamientos suicidas⁷³.

3.7 Prevalencia de consumo

No fue posible identificar una cantidad relevante de antecedentes en relación a la prevalencia de consumo de las sustancias detalladas en el presente reporte. Razones para lo anterior se encuentran expuestas en el informe n°1, sobre feniletilaminas alucinógenas de la familia 2C-X.

Con todo, algunos antecedentes fueron obtenidos, específicamente, sobre el 4,4' DMAR. En este sentido, la Organización Mundial de la Salud, a través del estudio llevado a cabo sobre la sustancia en el año 2015, sugiere que el consumo de la misma, no se encontraría muy extendido alrededor del mundo⁷⁴. Por ejemplo, un estudio basado en internet, para analizar la oferta de estimulantes derivados de aminorex, solo identificó un sitio donde se comercializaba la sustancia 4,4' DMAR, lo que constituye un número bastante menor si se compara a los 40 que ofertaban su análogo 4-metilaminorex⁷⁵. Esto podría deberse a lo novel de la sustancia estudiada o al posicionamiento de las otras sustancias en el mercado.

En relación al derivado de metilfenidato 4-FMP, tampoco se conocen muchos antecedentes en cuanto a su prevalencia de consumo. Los únicos que existirían se asocian a otros análogos de metilfenidato. Un ejemplo de esta situación, se entrega en el reporte "Methylphenidate-based NSP: A review of the evidence of use and harm" elaborado por el gobierno británico, donde se indica que existirían un gran número de proveedores en línea, que ofrecerían este tipo de sustancias, principalmente, como como sustituto de cocaína. Aunque dicho informe no resulta determinante, si permite sugerir que aumentaría las posibilidades de que 4-FMP sea consumido en aquel país. Por su parte, la información sobre 3-FMP es aún más limitada por lo que no resulta posible determinar su prevalencia en este estudio.

3.8 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

Las 3 sustancias mencionadas en el presente reporte son buscadas por sus consumidores con la intención de obtener efectos estimulantes similares a drogas clásicas como lo son derivados cocaínicos y anfetamina. Adicionalmente, estas NSP son derivados de sustancias que actualmente son controladas a nivel internacional por las convenciones sobre sustancias narcóticas de 1961 y su símil sobre sustancias psicotrópicas de 1971, además de controladas localmente tanto a nivel administrativo como penal por el decreto supremo para el control de sustancias psicotrópicas n° 405 y el decreto supremo n° 867. En particular, las sustancias actualmente controladas son

⁷² ACMD. Report on the Synthetic Stimulant 4,4'-DMAR (2014). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

⁷³ Erowid. Disponible en: <https://www.erowid.org>

⁷⁴ WHO. (2015). Ob. Ci.

⁷⁵ Nizar, H. et al (2015). Using Internet Snapshot Surveys to Enhance Our Understanding of the Availability of the Novel Psychoactive Substance 4-Methylaminorex and 4,4'-Dimethylaminorex. Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology. vol.11, n°1, pp: 80-84

aminorex, 4-metilaminorex, metilfenidato y fenmetracina. Finalmente, y en lo que podría considerarse una demostración de la peligrosidad que puede atraer la sustancia, la Comisión de Estupefacientes decidió en marzo del presente año, incluir a la sustancia 4,4'-DMAR en el listado número II de la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971. Si bien los antecedentes expuestos en este ítem, con excepción de la inclusión de 4,4'-DMAR a convenciones internacionales de control, no pueden ser considerados como elementos que aseguren la peligrosidad de la sustancia, si deben ser elementos a tener en consideración.

4. Estatus normativo

4.1 Regulación internacional

De las NSP estudiadas en este informe, el Convenio de 1971 sólo incluye a la NSP 4,4'-DMAR en sus listas de control. 4-FMP y 3-FMP, no están consideradas en dicho Tratado.

Asimismo, 4,4'-DMAR, es controlada en Eslovenia, Suecia, Dinamarca, Finlandia, República Checa y Estonia. En Alemania y el Reino Unido es considerada como una sustancia controlada desde el año 2015. Asimismo, en el año 2014 se hizo una propuesta de la Comisión Europea para el control de esta sustancia por los Estados miembros de la Unión Europea⁷⁶. A la fecha de elaboración del presente informe, veinte Estados miembros de la Unión Europea no contemplaban el control de esta NSP, entre los cuales se encuentran Italia, Francia, Portugal y Suecia. De manera similar, en los Estados Unidos de América, la Drug Enforcement Administration (DEA), tampoco incluye la sustancia 4,4'-DMAR en su listado de sustancias controladas.

En relación a la NSP 4-FMP, su control es posible encontrarlo en países como el Reino Unido y Estados Unidos de América, específicamente en el Estado de Alabama, a pesar de que en éste último caso no aparece incluida en los listados de la DEA^{77,78}.

Finalmente, la NSP 3-FPM, se encuentra regulada en Suecia, donde fue incorporada a sus listados de control a finales del año 2015⁷⁹.

4.2 Chile

4.2.1. Control Penal

No existe un control penal sobre las NSP estudiadas en este informe, toda vez que el Reglamento de la Ley N° 20.000, no incluye en sus listas a 4,4'-DMAR, 4-fluoro-metilfenidato y 3-fluoro-fenmetracina.

En relación a 4,4'-DMAR, sus dos análogos más directos, aminorex y 4-metilaminorex, si se encuentran regulados. Concerniente a la sustancia 4-metilaminorex, ésta se encuentra registrada

⁷⁶ World Health Organization (WHO) (2015). para-Methyl-4-methylaminorex (4,4'-DMAR), Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

⁷⁷ Alabama Senate Bill 333. Controlled substances, Schedule I, additional synthetic controlled substances and analogue substances included in, trafficking in controlled substance analogues, requisite weight increased, Secs. 13A-12-231, 20-2-23 am'd. Disponible en: <https://legiscan.com/AL/text/SB333/2014>

⁷⁸ United Kingdom. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/2016/2/contents/enacted>

⁷⁹ The Public Health Agency of Sweden. Nya substanser klassas som narkotika eller hälsofarlig vara. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2015/augusti/nya-substanser-klassas-som-narkotika-eller-halssofarlig-vara/>

tanto en el Decreto N° 867, como en Decreto N° 405. Por su parte, la molécula primaria aminorex solo se encuentra incluida en la lista IV del Decreto N° 405.

Lo mismo puede señalarse de los análogos de las NSP 4-fluoro-metilfenidato y 3-fluoro-fenmetracina. En efecto, sus estructuras moleculares base, es decir, metilfenidato y fenmetracina, están contempladas por los Decretos N°s 867 y 405.

4.2.2 Control Administrativo

La NSP 4,4'-DMAR, 4-fluoro-metilfenidato y 3-fluoro-fenmetracina, no son objeto de regulación administrativa en nuestro país, desde que ninguna de dichas sustancias aparecen en los listados del Reglamento de Productos Psicotrópicos.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

El fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas ha presentado un crecimiento sostenido desde que empezó a ser cuantificado, a través del Sistema de Alerta Temprana de Naciones Unidas el año 2008. Al día de hoy, el número de sustancias clasificadas de esta manera alcanzan las 697, esto significa 671 más que aquellas 26 notificadas por primera vez el año 2008⁸⁰. Estos valores dan cuenta de existencia de un grupo en la población mundial que busca el consumo de sustancias psicoactivas y que puede motivar a aquellos dedicados a proveerlos a poner sus esfuerzos en ellos, propiciando la comisión de los delitos usualmente asociados al tráfico de sustancias ilícitas.

Por otro lado, si bien es cierto que la mayoría de los antecedentes sobre las consecuencias asociadas al consumo de este tipo de nuevas sustancias psicoactivas proviene de Europa, no es menos cierto que internet ha establecido un mercado global para estas drogas, permitiendo que estas sean adquiridas por personas de cualquier edad en cualquier lugar del mundo. En particular respecto a las NSP aquí estudiadas, con excepción de 4,4' – DMAR, todas las restantes han sido incautadas en nuestro país durante el año 2016. Adicionalmente, el hecho que 4,4' – DMAR se comercialice como sustituto del éxtasis y que además tenga un número significativo de muertes asociadas a su consumo (ítem 3.5) permiten proponerla como equivalente esta última, en cuanto a la amenaza que presenta para la seguridad ciudadana en Chile.

En suma, las tres NSP señaladas, corresponden a sustancias del tipo estimulante, similares a metanfetamina, anfetamina y cocaína en todas sus versiones, uno de los grupos más consumidos en Latinoamérica⁸¹.

5.2 Salud Pública

⁸⁰ Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Informe sobre Uso de Drogas en las Americas 2015. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?id=3209>

⁸¹ Idem.

Entendiendo el consumo abusivo de una droga como aquel que puede generar daño o peligro tanto para el consumidor como para aquellos que lo rodean⁸², podemos identificar la generación de dependencia a una sustancia como un factor importante en este tipo de consumo.

Si bien se ha establecido que la dependencia a una sustancia es producto de componentes multifactoriales, donde se relacionan elementos sociales y fisiológicos, podemos decir que el tipo de efecto vinculado al consumo de una droga utilizada recreativamente juega un rol fundamental en esta consecuencia. Así, y en el caso de las sustancias aquí señaladas, el carácter estimulante de las mismas y la posibilidad que ellas sean inhaladas representan dos características esenciales para el riesgo de dependencia y la amenaza sobre la Salud Pública que pueden representar⁸³. Estas dos características se explican sobre la interacción directa con los sistemas de reforzamiento y recompensa en el ser humano, además de una ruta de administración que permiten una rápida incorporación y alta concentración en el torrente sanguíneo y finalmente, una importante concentración en el sistema nervioso central. Dicho esto, se considera que la generación de dependencia en los consumidores representa un elemento sustantivo en la amenaza a la salud pública, dado que esta no solamente debería referirse a la salud física del individuo sino también a la salud psíquica del mismo y su entorno social.

Además del factor descrito previamente, las sustancias estudiadas pueden generar graves efectos adversos agudos, como lo son: comportamiento bizarro violento, pensamientos suicidas y psicosis, además de agitación extrema, hipertermia, problemas de respiración, hasta la taquicardia, convulsiones y paro cardíaco.

5.3 Recomendación

Por los antecedentes contenidos en el presente informe, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, las siguientes sustancias psicoactivas:

1. 4,4'-DMAR o 4-metil-5-(4-metilfenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina.
2. 4-FMP o Metil-2-(4-fluorofenil)-2-(piperidin-2-il) acetato.
3. 3-FPM o 2-(3-fluorofenil)-3-metilmorfolina.

⁸² WHO. Substance abuse. Disponible en: http://www.who.int/topics/substance_abuse/en/

⁸³ Center for Substance Abuse Treatment. Treatment for stimulant use disorder Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64328/>

Grupo de expertos N°: 2

Grupo de NSP: Feniletilaminas

Informe N° 3: 4-fluoroanfetamina (4-FA), 3- fluoroanfetamina (3-FA), 2-fluoroanfetamina (2-FA), 4-fluorometanfetamina (4-MFA), 3-fluorometanfetamina (3-MFA) y 2-fluorometanfetamina (2-MFA)

1. Antecedentes

1.1 Alcance del presente informe

Como se ha expuesto en los reportes previos, el núcleo químico feniletilamina es compartido por un número importante de sustancias relacionadas de forma directa al ser humano. Ejemplo de lo anterior, son los neurotransmisores, las sustancias sintéticas de uso terapéutico y las drogas de abuso¹. Asimismo, de las sustancias sintéticas con fines terapéuticos y recreacionales, emergen sustancias químicas como la anfetamina, un tipo de molécula que deriva del núcleo feniletilamina². Con el objeto de mejorar esta sustancia, por ejemplo, aumentando su potencia o disminuyendo sus efectos adversos, varios grupos de investigación, tanto lícitos como clandestinos, han practicado diversas modificaciones a la estructura química básica de la anfetamina, lo que ha permitido obtener diversas sustancias, con mayores o menores efectos psicoactivos. Este es el caso, por ejemplo, de la metanfetamina, una sustancia ampliamente consumida en el mundo³.

En este sentido, el presente reporte se referirá a una de las sustancias más representativas del grupo de las feniletilaminas modificadas químicamente, a saber: 4-fluoroanfetamina (4-FA). Adicionalmente, y considerando que esta NSP se origina como una anfetamina sustituida, el informe tendrá como objeto de estudio a otros análogos anfetamínicos sustituidos, tales como 2-fluoro-anfetamina (2-FA) y 3-fluoro-anfetamina (3-FA). Adicionalmente, se considerarán los análogos de metanfetamina: 2-fluoro-metanfetamina (2-FMA), 2-fluorometanfetamina (3-FMA) y 4-fluorometanfetamina (4-FMA).

1.2.1 Introducción

1.2.1 Aparición de las sustancias

La 4-fluoroanfetamina es un estimulante psicomotor, que fue sintetizada por primera vez en el año 1941 y con ocasión de búsquedas alternativas a anfetamina⁴. Luego de ser descartada como opción terapéutica, la sustancia desapareció de la atención científica hasta su reaparición en

¹ Nelson et al (2014). Emerging drugs of abuse — what doctors should know. Disease of a month. Disponible en: <https://www.elsevier.com/connect/emerging-drugs-of-abuse-what-doctors-should-know>

² Heal, D. et al (2013). Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. Journal of Psychopharmacology. vol.27, n°6, pp: 479-496

³ Steven, B. (Ed.) Drug Abuse Handbook. CRC PRESS. London: 1998.

⁴ World Health Organization (WHO) (2015). 4-Fluoroamphetamine (4-FA), Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

Europa, esta vez asociada al consumo con fines no terapéuticos⁵. Los primeros reportes relacionados a sus usos ilícitos e incautaciones sitúan su reaparición como droga de abuso entre los años 2007 y 2008⁶. En los años siguientes diversos análogos sustituidos por halógenos, fueron notificados al sistema de alerta temprana de UNODC (por ejemplo 2-FA [2008] y [3-FMA] [2009])⁷. Luego de estas detecciones, este tipo de sustancias se han identificado constantemente en diversos lugares del mundo. En este sentido, entre los años 2011 y 2013, las sustancias objeto de este estudio fueron notificadas al menos en una oportunidad⁸.

1.2.2 Panorama internacional

Los derivados de feniletilaminas tienen especial relevancia en el ámbito de las sustancias psicoactivas. Ejemplo claro de lo señalado, lo constituye el elevado consumo de MDMA (metilenendioxianfetamina) y metanfetamina alrededor del mundo, las que continúan liderando el mercado de las drogas de síntesis⁹. A mayor abundamiento, este grupo de drogas es el que presenta mayor consumo a través del mundo, siendo superado únicamente por el cannabis natural¹⁰.

En América Latina las sustancias de abuso sintéticas vinculadas a feniletilaminas es particularmente notorio, tal como lo indica el “Informe sobre el consumo de drogas – 2015” de la CICAD. Según este reporte, en Latinoamérica, el consumo de sustancias del tipo éxtasis (MDMA) se encuentra solo por debajo del uso de aquellas sustancias psicoactivas relacionadas a cannabis y cocaína¹¹. Un aspecto relevante que consigna el informe recién citado, indica que en Chile los adolescentes de 8º grado, presentan el más alto consumo de este tipo de sustancias en la región.

En particular, UNODC a través de su sistema de alerta temprana mantiene un registro de aproximadamente 130 feniletilaminas notificadas desde diversos países miembros en América, Europa, Asia y Oceanía¹². Este antecedente daría cuenta de la amplitud territorial que ha adquirido su consumo.

Concretamente, para aquellas anfetaminas y metanfetaminas sustituidas es posible mencionar que 4- FA es aquella que se ha notificado en el mayor número de países (31), seguida por 4-MFA (22) y 2 FMA (18). Dichas comunicaciones se han emitido desde países o territorios pertenecientes a 3 continentes, Asia (Japón), Europa (p. ej. Reino Unido y la Federación Rusa) y América (p. ej. Canadá y Brasil)¹³.

⁵ Idem.

⁶ Idem.

⁷ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁸ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁹ UNODC. World Drug Report 2015. Disponible en https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf

¹⁰ UNODC. World Drug Report 2014. Disponible en https://www.unodc.org/documents/wdr2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf

¹¹ Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Informe sobre Uso de Drogas en las Americas 2015. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?id=3209>

¹² UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on NPS. Ob. Ci

¹³ Idem.

1.2.3 Situación en Chile

Al momento de elaborar este informe, las NSP en análisis no han sido incautadas en nuestro país. Con todo, es importante destacar que la mayoría de las NSP que han sido incautadas en Chile corresponden a la misma familia que aquellas estudiadas en el presente informe. En este sentido, las notificaciones asociadas a miembros de esta familia, se han producido de manera constante, entre los años 2009 y 2015, correspondiendo a 22 de las 39 notificaciones comunicadas desde Chile a UNODC¹⁴. La divulgación en los medios de comunicación social, es uno de los factores que podrían explicar los cambios de hábito de la población consumidora, en el sentido de pasar desde sustancias clásicas como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) a NSP que producirían efectos similares (NBOMes)¹⁵.

2. **Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención**

1.2 Estructura química base

Tal como se ha mencionado anteriormente, la estructura química general de las sustancias referidas en este reporte corresponde a feniletilaminas sustituidas, y es por ello que son clasificadas dentro de las NSP. Por ejemplo, las moléculas propuestas son análogos estructurales, tanto de anfetamina, como de metanfetamina, sustancias ya reconocidas como feniletilaminas modificadas, mediante la incorporación de grupos químicos metilo en su estructura molecular. En el caso de la anfetamina, este grupo metilo incorporado se encuentra en el carbono alfa de la molécula, el cual cumpliría un rol protector frente al metabolismo de la sustancia, permitiendo que ella se encuentre disponible por más tiempo en nuestro organismo. De manera similar, la metanfetamina cuenta con la incorporación de un segundo grupo metilo a la estructura feniletilamina (específicamente en la amina terminal) el que le entregaría una mayor potencia en sus efectos^{16,17}.

Considerando lo antes señalado, químicamente las NSP aquí analizadas pueden describirse como anfetaminas y metanfetaminas a las cuales se le han incluido sustituyentes del tipo flúor en la posición 4 del anillo aromático (4-FA y 4-MFA). De manera similar, sus isómeros posicionales¹⁸ 2-FA, 2-MFA, 3-FA y 3-MFA mantienen las mismas características descritas, variando únicamente la posición en la cual se incorpora el sustituyente de flúor. Con una estructura química similar existen otros derivados de anfetamina y metanfetamina, que pueden ser considerados por su similitud estructural y semejanza en efectos, como ocurre con las sustancias 4-cloroanfetamina (4-CA) y 4-clorometanfetamina (4-CMA).

¹⁴ Idem.

¹⁵ Radio cooperativa. 2CB, MBome y Foxy, las nuevas drogas halladas en Chile tras la "Operación delirio". Disponible en: <http://www.cooperativa.cl/noticias/pais/policial/drogas/2cb-mbome-y-foxy-las-nuevas-drogas-halladas-en-chile-tras-la/2014-04-09/134046.html>

¹⁶ Liechti, M. (2015). Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss medical weekly*. 14;145: w14043

¹⁷ Kirkpatrick, MG. et al. (2012). Comparison of intranasal methamphetamine and d-amphetamine self-administration by humans. *Addiction*. vol. 107, n° 4, pp: 783-791.

¹⁸ Moléculas que mantienen el mismo número de átomos e identidad de ellos, pero que se diferencian en la posición y distribución de los mismos.

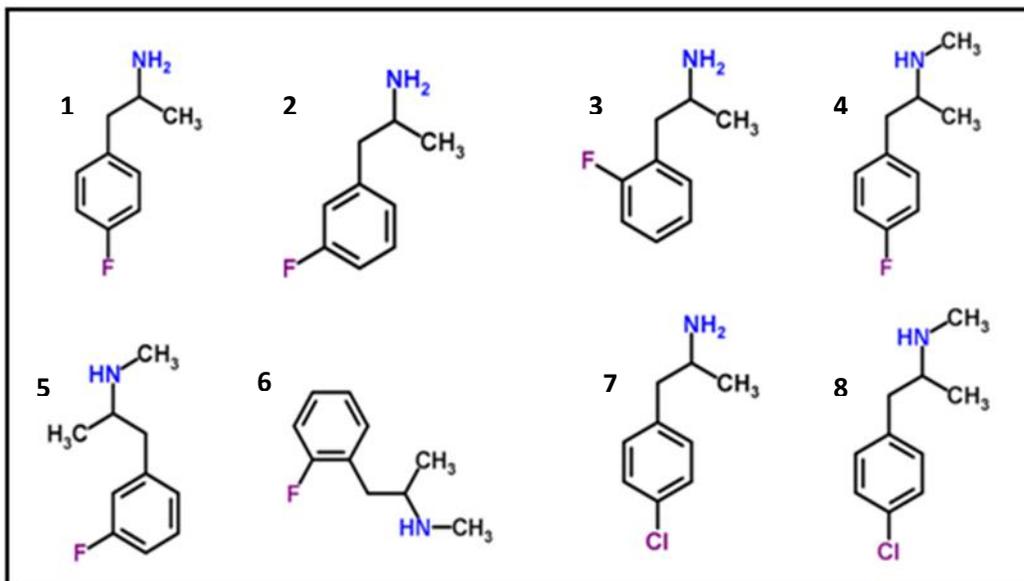


Figura N°1. Estructuras químicas de las NSP: 4 – FA (1), 3 – FA (2), 2-FA (3), 4-MFA (4), 3-MFA (5), 2-MFA (6), 4-CA (7) y 4-CMA (8). Extraído y modificado desde Chemspider.com

En cuanto a las propiedades que surgen de estas modificaciones estructurales, podemos decir que ellas son fundamentales, incluso determinando el tipo de efecto que estas sustancias producirán en sus consumidores (estimulante o alucinógeno)¹⁹. En general, tanto anfetamina y sus derivados (p. ej. metanfetamina) son clasificados como estimulantes del sistema nervioso central, efecto que se lograría mediante la inhibición de su metabolismo por parte de la enzima monoamino oxidasa (MAO), lo que trae consigo un aumento de neurotransmisores como noradrenalina, dopamina y serotonina²⁰. Estos efectos sobre neurotransmisores se traducirían en los efectos comunes para aquellas drogas estimulantes, vale decir: estimulación, euforia, aumento en la actividad motora y supresión del apetito²¹. Sin embargo, estos efectos no se expresarán siempre de la misma manera, sino que también dependerán de los grupos químicos presentes en la molécula²².

En las sustancias clasificadas como feniletilaminas es posible distinguir 3 regiones donde llevar a cabo modificaciones estructurales: el anillo aromático, la cadena lateral de dos moléculas de carbono y la amina terminal (Figura N°2)²³. Diferentes modificaciones en estos sectores producirán diferentes efectos. Por ejemplo, en el caso de metanfetamina, la incorporación de un grupo metilo en la amina terminal aumentará su potencia²⁴ al doble o triple (si se compara con anfetamina). Por otro lado, la molécula 3,4-Metilenendioximetanfetamina (MDMA), es una feniletilamina sustituida

¹⁹ UNODC. Amphetamine-Type Stimulants in Latin America. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/2014_Global_Synthetic_Drugs_Assessment_web.pdf

²⁰ Fresqui, MA. et al (2013). The influence of R and S configurations of a series of amphetamine derivatives on quantitative structure-activity relationship models. *Analytica chimica acta*. vol.8, n°759, pp: 43-52.

²¹ Nichols, DE. (1994). Medicinal chemistry and structure-activity relationships, In: *Amphetamines and Its analogs: Psychopharmacology, Toxicology and Abuse*. Academic Press, New York, pp:3-41.

²² Sawilska, JB. (2015). "Legal Highs": An Emerging Epidemic of Novel Psychoactive Substances" *International Review of Neurobiology*. Vol. 120, pp: 273-300.

²³ Palmer, R. (2011). Structure-Activity Relationship (SAR) of the Phenethylamines: A Focus on the Basics. Disponible en: http://www.acmt.net/Library/2011_Forensic_Stimulants/1_7_3BW_PALMER_SAR_2011.pdf

²⁴ Potencia se considera la cantidad de una sustancia farmacológica activa necesita para ejercer su efecto.

tanto en la amina terminal como en el anillo aromático, lo que provoca que sus efectos sean considerados como una mezcla entre estimulantes y psicodélicos²⁵.

En relación a las NSP tratadas en este trabajo, ellas principalmente se encuentran sustituidas en el anillo aromático y en la amina terminal de su estructura, lo que sugiere que presentarían efectos similares a la 3,4-metilenendioximetanfetamina.

En razón de lo anterior, adquiere importancia identificar los sustituyentes y la posición donde se incorporan, para comprender los efectos asociados a las sustancias analizadas. Así, de acuerdo a un estudio conducido por Higgs y Glennon (1990) sobre sustituyentes en feniletilaminas, las modificaciones en el anillo aromático con grupos metilo inhibirán efectos del tipo estimulante en estas sustancias²⁶. Es más, en el mismo reporte se detalla que solo una sustitución en la posición 2 (*orto*) sería capaz de conservar efectos estimulantes a concentraciones comunes, mientras que aquellas modificaciones a las posiciones 3 y 4 (*meta* y *para*) necesitarán concentraciones considerablemente altas para conseguir este tipo de efectos. De forma similar a lo mencionado sobre MDMA, modificaciones en el sector del anillo aromático no solo reducirían los efectos estimulantes, sino que incrementarían los efectos sobre receptores serotoninérgicos por parte de esta clasificación de NSP²⁷.

Adicionalmente, otros estudios han corroborado esta relación de estructura-actividad. Por ejemplo, Palmer (2011) indica que modificaciones en la posición 4 del anillo con grupos halógenos ocasionarían un aumento en la liberación de serotonina (sin afectar la liberación de otros neurotransmisores), lo que provocará efectos más cercanos a drogas entactógenas/alucinógenas²⁸ como el éxtasis (MDMA)²⁹. En ese mismo sentido, se ha postulado que diferentes halógenos ocasionarán diferentes intensidades de efectos serotoninérgicos. De este modo, por ejemplo, el sustituyente flúor incrementaría de manera moderada la liberación de serotonina (15 veces superior a anfetamina sin modificar), mientras que sustituciones con bromuro, cloruro y yoduro aumentarían la liberación de serotonina 48, 64 y hasta 548 veces más que la anfetamina sin modificar³⁰. Esta relación entre sustitución en el anillo aromático y liberación de serotonina, ha llevado que algunos análogos como el para - cloro – anfetamina (4-CA) hayan sido utilizados como antidepresivos en los años 70, debiendo abandonarse su empleo, debido a la depleción³¹ que generaría sobre este neurotransmisor, alcanzando importantes efectos tóxicos³². Lo expuesto permite sugerir que las sustancias presentes en este reporte y que mantienen un halógeno en la posición 4, presentarán efectos más cercanos a sustancias alucinógenas que estimulantes.

²⁵ Drug Enforcement Administration (DEA). 3,4-METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE. Disponible en: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/mdma.pdf

²⁶ Higgs and Glennon (1990). Stimulus properties of ring-methyl amphetamine analogs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. vol.31, n°4, pp: 835-837

²⁷ Rickli, A. et al (2015). Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. vol.25, n°3, pp: 365-376.

²⁸ Efectos asociados a las sensaciones de confort y autoaceptación, usualmente vinculadas a MDMA

²⁹ Palmer, R. (2011). *Ob. Ci.*

³⁰ *Idem.*

³¹ Disminución de la concentración de una sustancia en el organismo.

³² Barnett, R. et al (2014). A fatal intoxication of 2,5-dimethoxy-4-chloroamphetamine: a case report. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol.38, n°8, pp: 589-591

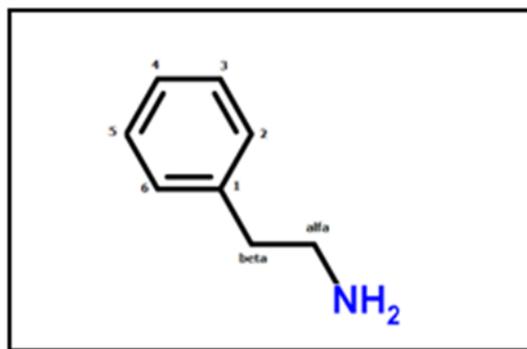


Figura N°2. Estructura química típica de una feniletilamina. Se muestran el anillo bencilo numerado, cadena lateral de carbono y amina terminal). Extraído y modificado desde Chemspider.com

Adicionalmente, además del sector general donde se lleve a cabo la inclusión de nuevos grupos químicos, se ha planteado que resultará determinante el lugar específico donde ello ocurra. Por ejemplo, se ha establecido que uno de los principales efectos que tienen este último tipo de sustituciones se relacionaría con el metabolismo, y, por lo tanto, con la disponibilidad de estas sustancias en el organismo.

En efecto, se ha señalado que una de las principales rutas de metabolización³³ en los derivados de anfetamina, considera un ataque en el sector del anillo aromático mediante una hidroxilación en la posición N° 4 generando el metabolito para-hidroxianfetamina³⁴. Así, reconociendo la importancia de esta zona, se han conducido variados estudios sobre los efectos de diversos sustituyentes en diferentes posiciones en ésta. Por ejemplo, Miller *et al.* (1971) observó que una anfetamina para-sustituida, específicamente con un halógeno del tipo cloro (4-CA), era capaz de aumentar el tiempo de la sustancia en el organismo si se comparaba con otras anfetaminas no sustituidas^{35,36}. Adicionalmente, también se ha establecido que no solo modificaciones en la posición número 4 del anillo aumentarían la vida media de las sustancias, ya que también se producirían estos cambios con sustituciones en la posición 3 (*meta*) del anillo aromático. Por otra parte, la posición del sustituyente también determinaría el lugar en el espacio extracelular de las neuronas donde se encontrarían estas NSP luego de ser consumidas³⁷.

De la información expuesta *supra*, es posible plantear que los derivados de feniletilamina mencionados en este reporte, principalmente 4-CA, 4-FA, 3-FA, 4-CMA, 4-FMA y 3-MFA, luego de ser consumidos, podrían estar disponibles por más tiempo en el organismo, ejerciendo efectos más extensos que sus contrapartes no sustituidas en el anillo aromático, como ocurre con la anfetamina y metanfetamina.

³³ Proceso que se puede generalizar como el tratamiento que el organismo realiza sobre una molécula para hacerla más hidrosoluble y poder eliminarla.

³⁴ Sulser, F. y Sanders-Bush, E. (1974). Halogen substitution of amphetamine biochemical and pharmacological consequences. *Biochemical Pharmacology*. vol.23, n°1, pp:826-832

³⁵ Fuller, R. y Hines C. (1967). Tissue levels of chloroamphetamines in rats and mice. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. vol.56, n°2, pp:302-303

³⁶ Miller, K. et al. (1971) p-Chloroamphetamine-species differences in the rate of disappearance and the lowering of cerebral serotonin. *Biochemical Pharmacology*. vol.20, n°2, pp: 500-503.

³⁷ Palmer, R. (2011). *Ob. Ci.*

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

La sustancia 4-FA y los restantes análogos estudiados suelen ser encontrados físicamente como sólidos, específicamente como polvos cristalinos finamente divididos de color blanco³⁸. Asimismo, se han detectado como una mezcla pastosa o en forma de comprimidos. En reportes elaborados por consumidores de estas sustancias en sitios web como Erowid y Drug fórum, se indica que estas sustancias incluso podrían encontrarse como soluciones acuosas cuando son preparadas en forma de sal³⁹. En relación a sus dosis comunes, se ha reportado que para el consumo oral de 4-FA las dosis serían entre 80 y 120 mg, mientras que para el consumo a través de esnifada, las dosis serán de entre 50 y 75 mg. Los efectos comenzarían entre 30 a 60 minutos, luego de la administración por vía oral, con una duración aproximada de 4 a 6 horas. No obstante, lo anterior, también se ha reportado una duración de 8 horas luego de su uso^{40, 41}.

En cuanto las principales vías de administración, éstas usualmente van de la mano con la forma física en la que se presentan las NSP. Concretamente, las NSP estudiadas podrían ser ingeridas oralmente cuando se encuentran en comprimidos, polvos o soluciones. Asimismo, podrían ser esnifadas cuando se encuentran como sólidos finamente divididos, aunque esta vía de administración no se utiliza habitualmente, por el dolor que produce. Finalmente, y con carácter más bien anecdótico existen reportes sobre la autoadministración por vía intravenosa, cuando se encuentran como soluciones⁴².

2.3 Métodos de síntesis u obtención

De acuerdo a lo señalado por la Organización Mundial de la Salud, a través de su comité de expertos sobre drogo dependencia⁴³, los principales métodos de síntesis de este tipo de sustancias son similares a los que se emplean en la obtención clandestina de anfetamina. Por ejemplo, una típica síntesis de 4-FA, podría considerar la utilización de un precursor como 4-fluorobencilmetilcetona y someterlo a condiciones químicas reductoras⁴⁴. De manera similar, se puede sugerir que la obtención de los restantes análogos propuestos en este trabajo, pueden alcanzarse utilizando precursores como 3-fluorobencilmetilcetona para obtener 3-FA o 2-fluorobencilmetilcetona para obtener 2-FA. También se han propuesto otros métodos para la obtención de este tipo de sustancias, por ejemplo, la reducción de un intermediario nitroalqueno, sería obtenido a partir de un 4-fluorobenzaldehído.

A pesar de las variadas rutas sintéticas que podrían ser útiles según lo expuesto *supra*, la EMCDDA, a partir del análisis de muestras incautadas, ha sugerido que en la obtención de estos derivados se estaría empleando el precursor Fluoro-bencilmetilcetona, particularmente para la obtención clandestina del 4-FA⁴⁵.

³⁸ WHO. (2015). 4-Fluoroamphetamine (4-FA), Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

³⁹ Compuesto químico iónico, formado por un catión y un anión.

⁴⁰ Erowid. Disponible en: <http://www.erowid.org>.

⁴¹ Drug Forum. Disponible en: <https://drugs-forum.com/index.php>

⁴² Idem.

⁴³ WHO (2015). 4-Fluoroamphetamine (4-FA), Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

⁴⁴ Idem.

⁴⁵ European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (EMCDDA). Technical Profile of 4-Fluoroamphetamine. Disponible en: https://ewsd.wivisp.be/Publications%20on%20new%20psychoactive%20substances/4Fluoroamphetamine/4FMP_Tech_Prof_EMCCDDA_Mar_2010.pdf

En cuanto a los análogos que derivan de metanfetamina, esto es, 4-MFA, 3-MFA y 2-MFA, no se encontró información que detalle, de manera directa, su síntesis. Sin perjuicio de lo señalado, la información sobre métodos de obtención del esqueleto de metanfetamina es bastante amplia y disponible. En términos generales, dicha información se refiere a métodos que utilizan efedrina o pseudoefedrina como precursores, los que se someten a condiciones químicas reductoras (ácido yodhídrico y fosforo rojo) para obtener la sustancia metanfetamina⁴⁶.

Sobre la base de este conocimiento, es posible sugerir una ruta para 4-MFA, 3-MFA y 2-MFA que utilice métodos similares, pero con un precursor que mantenga el halógeno necesitado.

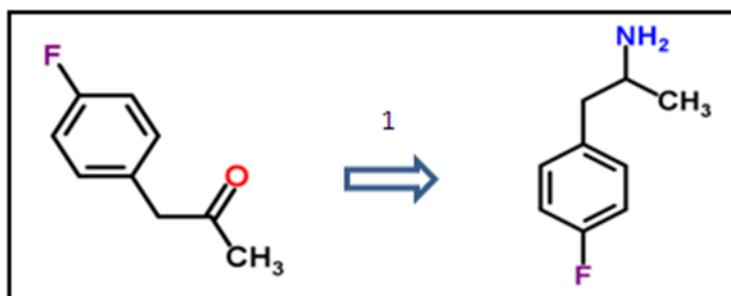


Figura N°3. Síntesis propuesta para 4-FA. El numero 1 representa las condiciones reductoras para llevar a cabo la síntesis (uso de formamida).
Extraído y modificado desde Chempider.com

2.4 Precusores utilizados

En la síntesis presentada en este reporte para la obtención de las NSP derivadas de anfetamina, se utilizan sustancias como la 4-fluoro-bencilmetilcetona en el rol de precursor principal, al que también se podría adicionar la utilización 4-fluorobenzaldehido como pre-precursor. Para las restantes sustancias vinculadas a la anfetamina, 3-FA y 2-FA, los precursores a utilizar podrían ser similares con la respectiva variación en la posición de halógeno. Asimismo, se podrían incluir aquellos precursores utilizados en las síntesis de anfetamina, tales como 1-fenil-2-propanona, norefedrina, α -fenilacetónitrilo, ácido fenilacético, entre otros.

2.5 Sustancias químicas esenciales

Dentro de las sustancias químicas que participan en la obtención de las NSP objeto de este reporte, resultan especialmente relevantes, aquellas que permiten la reducción química de precursores con el fin de obtener el producto final. En este sentido, podemos nombrar, entre otras el ácido yodhídrico, la formamida y el fosforo rojo.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

Consideramos que las probabilidades de fabricar estas NSP en nuestro país son considerables, toda vez que los precursores y sustancias químicas esenciales pueden ser adquiridos en nuestro

⁴⁶EMCDDA. Methamphetamine drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/methamphetamine>

país sin necesidad de permisos especiales. A ello se deben sumar el hecho de que los métodos de síntesis se encuentran disponibles en internet y los valores de los reactivos son accesibles. A modo de ejemplo, fue posible identificar en distintos distribuidores de productos químicos, que es posible adquirir 10 gramos de 4-fluorofenilacetona con un valor promedio de 26.000 pesos.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Efectos Farmacológicos

Las NSP estudiadas, se habrían hecho conocidas dentro de sus consumidores como alternativas a la anfetamina y metanfetamina, considerando que ambas están contenidas en las listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971⁴⁷.

En relación a su mecanismo de acción farmacológico, de acuerdo a estudios *in vivo* e *in vitro*, se ha sugerido que todas las NSP analizadas aquí, presentan un modo de acción basado en la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central⁴⁸. Esta liberación se complementaría a una inhibición en su recaptación y la disminución del metabolismo, mediado por monoamino oxidasa, llevando a la consecución de efectos estimulantes y entactógenos en sus consumidores^{49,50}. En particular, se ha señalado que algunas anfetaminas sustituidas por halógenos, como el 4-cloroanfetamina, tendría efectos tan considerables sobre la serotonina que producirían una depleción total en los niveles de serotonina en el sistema nervioso central, produciendo rápidamente considerables efectos tóxicos^{51,52}.

La información oficial sobre la farmacología de las NSP objeto de estudio, resultó escasa. Ahora bien, existen algunos estudios que las han empleado como elementos de comparación, lo que permite dilucidar aspectos relacionados con su acción en esta materia. Por ejemplo, un estudio conducido por Baumann *et al.* (2011) señala que la 3-fluoroamfetamina (3-FA) actuaría de manera similar a 4-FA, en cuanto a su capacidad de acelerar la liberación de dopamina, pero no en su habilidad de aumentar la liberación de serotonina⁵³. Por ello, podría esperarse una mayor similitud en los efectos estimulantes y potencial dependencia entre estas dos sustancias, lo que no se repetiría con los efectos entactógenos. Por su parte, Negus, S. (2007) en su trabajo sobre liberadores de monaminas endógenas, sugiere que 4-fluorometanfetamina (4-FMA) actuaría de manera similar a metanfetamina y cocaína, liberando y aumentando la concentración de los neurotransmisores norepinefrina y dopamina luego de su consumo por parte de monos *rhesus*⁵⁴. Esta información sugiere que, más allá de las diferencias estructurales entre las moléculas

⁴⁷ WHO (2015). 4-Fluoroamphetamine (4-FA), Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

⁴⁸ McCreary, A. et al (2015). Psychostimulants: Basic and Clinical Pharmacology. International review of neurobiology.vol.120, pp: 41-83

⁴⁹ Nugteren-van Lonkhuizen, J. et al (2015). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans. Drug Alcohol Dependence. vol. 157, pp: 18–27

⁵⁰ Linsen, F. et al (2015). 4-Fluoroamphetamine in the Netherlands: more than a one-night stand. Addiction. vol. 110, n°. 7, pp: 1138–1143

⁵¹ Sulser,F. y Sanders-Bush, E. (1974). Halogen substitution of amphetamine biochemical and pharmacological consequences. Biochemical Pharmacology. vol.23, n°1, pp:826-832

⁵² Fuller, RW. (1992). Effects of p-chloroamphetamine on brain serotonin neurons. Neurochemical research.vol.17, n°5, pp: 449-456

⁵³ Baumann. M. et al (2011). In vivo effects of amphetamine analogs reveal evidence for serotonergic inhibition of mesolimbic dopamine transmission in the rat. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.vol.337, n°1, pp:218-225

⁵⁴ Negus, S. *et al* (2007). Monoamine releasers with varying selectivity for dopamine/norepinephrine versus serotonin release as candidate "agonist" medications for cocaine dependence: studies in assays of cocaine discrimination and cocaine self-administration in rhesus monkeys. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. vol.320, n°2, pp:627-636

estudiadas, existe una base de efectos farmacológicos asociados a ellas que será independiente de aquellas ligeras modificaciones.

3.2 Efectos terapéuticos

A la fecha de este informe, no existe conocimiento sobre el uso de 4-Fluoroamfetamina u otro de los derivados expuestos en este informe, con fines lícitos (terapéuticos u otros)⁵⁵.

Cabe mencionar que la creciente importancia que ha adquirido la investigación farmacéutica orientada al desarrollo de nuevos derivados de la anfetamina, está dando pie al surgimiento de diversos análogos, similares a los que se analizan en este reporte.

Por ejemplo, p-clorometanfetamina fue propuesto como un importante antidepresivo que no causaría estimulación e insomnio, pero finalmente fue desechado por sus efectos tóxicos relacionados a la liberación de serotonina^{56,57}. Asimismo, se ha reconocido trabajo con 4-fluoroanfetamina en las áreas relacionadas al sistema circulatorio y supresión del apetito⁵⁸.

Es por lo expuesto, que la posible aparición de nuevos derivados anfetaminicos, como drogas de abuso, no debería sorprender.

3.3 Efectos Recreativos buscados

Resulta común que el tipo de sustancias estudiadas en este informe sean descritas como una mezcla de anfetamina y MDMA (éxtasis), en particular, debido a la mixtura entre efectos que producirían⁵⁹. A través de la recopilación de experiencias descritas en páginas web no académicas u oficiales, la población que consume estas drogas indica hacerlo únicamente con fines recreacionales, conociendo las dosis a administrar y diversas combinaciones que se pueden realizar entre distintas drogas^{60 61}. Ejemplos de lo expuesto pueden observarse en una encuesta llevada a cabo en Los Países Bajos, donde un porcentaje importante de los encuestados (58%), señala consumir 4-FA, por los efectos estimulantes y eufóricos que la sustancia produce, los que normalmente vendrían acompañados de dificultades para dormir y xerostomía⁶². Asimismo, información recopilada en medios no formales, sugieren que estas sustancias producirían que la descripción habitual de sus efectos indica que comparativamente son levemente estimulantes y entactógenos si se confrontan con aquellos producidos por MDMA (éxtasis)⁶³. Estos efectos se replicarían en los restantes análogos descritos, considerando posibles diferencias en la intensidad y duración de los mismos debido a la posición de sus sustituyentes.

⁵⁵WHO. (2015). 4-Fluoroamphetamine (4-FA), Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

⁵⁶Verster,J. y Van Praag, H. (1970). *A comparative investigation of methylamphetamine and 4-chloro N-methylamphetamine in healthy test subjects*. Neuropsychopharmacologie. vol. 3, pp: 239-248.

⁵⁷Dargan,P. (Ed.) *Novel Psychoactive Substances*. London: Academic Press. 2013.

⁵⁸Idem.

⁵⁹Linsen, F. et al (2015). 4-Fluoroamphetamine in the Netherlands: more than a one-night stand. *Addiction*. vol. 110, n°. 7, pp: 1138–1143

⁶⁰Erowid. Disponible en: <http://www.erowid.org>.

⁶¹Drug Forum. Disponible en: <https://drugs-forum.com/index.php>

⁶²Linsen, F. et al (2015). 4-Fluoroamphetamine in the Netherlands: more than a one-night stand. *Addiction*. vol. 110, n°. 7, pp: 1138–1143

⁶³Dargan,P. (Ed.) *Ob.Ci*.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Los consumidores de Fluoroanfetaminas presentarían efectos secundarios tales como taquicardia, elevación de la temperatura corporal y bruxismo sostenido en el tiempo⁶⁴. Adicionalmente, estos efectos se acompañan de náuseas, vómitos, confusión, temblores y perturbaciones en la visión. También se han reportado excesiva sudoración, midriasis, dolores musculares y excesivo dolor nasal si la sustancia es esnifada⁶⁵. En dosis altas y repetidas, podrían llegar a producir hipertermia y neurotoxicidad⁶⁶. Este grave efecto adverso es bien conocido para el caso de p-cloroanfetamina, que, en bajas dosis, produce una liberación intensa del neurotransmisor serotonina desde sus terminales, pero si la presencia de esta anfetamina no es controlada a través del tiempo, produce una depleción por la destrucción de terminales nerviosas asociadas a este neurotransmisor, determinando una pérdida de funciones cognitivas de las especies estudiadas en ensayos *in-vivo*⁶⁷.

En casos más extremos de intoxicación, el consumo de 4-FA podría asociarse a fatalidades, de acuerdo al informe de la Organización Mundial de la Salud (2014). En particular, el informe señala 2 casos de muerte. El primero de ellos, establece la detección de fluoroanfetamina en biofluidos *post-mortem* sin otras drogas asociadas, lo que llevo a concluir que el deceso se produjo por el consumo de 4-FA. El segundo caso, en tanto, da cuenta de poli-consumo de sustancias psicoactivas.

A pesar de que podría considerarse que no existe una gran biblioteca de información formal sobre las sustancias aquí estudiadas, es importante indicar que sus efectos adversos asociados al consumo si se encuentran bien documentados. Además, se debe considerar que un derivado directo como lo es la 4-cloroanfetamina, que solo varia en la presencia de un grupo cloro en vez del grupo flúor, sea reconocida como productora de graves efectos neurotóxicos, invita a cuestionarse si estos efectos podrían replicarse mediante el consumo de 4-FA y 4-FMA.

3.5 Prevalencia de consumo

La escasa información respecto al consumo de estas sustancias podría deberse a lo novel de este tipo de sustancias y la celeridad de su aparición (o desaparición). Con la intención de analizar la presencia de 4-FA, entre aquellos que la consumen habitualmente, se llevó a cabo un estudio en Los Países Bajos⁶⁸. En él, se demostró un aumento en las personas que consumían 4-FA de manera intencionada (a diferencia de quienes consumían 4-FA como otra droga ilícita). De ello se puede colegir que existiría un posicionamiento de 4-FA, como alternativa en el mundo del consumo de sustancias ilícitas en la población estudiada, incluso llegando a equiparar el consumo de otras drogas “clásicas”, como la ketamina⁶⁹.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

⁶⁴ EMCDDA. Technical Profile of 4-Fluoroamphetamine. Disponible en: https://ewsd.wiv-isp.be/Publications%20on%20new%20psychoactive%20substances/4-Fluoramphetamine/4FMP_Tech_Prof_EMCCDA_Mar_2010.pdf

⁶⁵ Idem.

⁶⁶ Baumann. M. et al (2011). In vivo effects of amphetamine analogs reveal evidence for serotonergic inhibition of mesolimbic dopamine transmission in the rat. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. vol.337, n°1, pp:218-225

⁶⁷ Cassel, J. (Ed.) *Experimental Studies on the Role(s) of Serotonin in Learning and Memory Functions*. In: Muller, P. and Jacobs, B. *Handbook of Behavioral Neuroscience*. 1 ed. London: Academic Press (2010).

⁶⁸ Linsen, F. et al (2015). 4-Fluoroamphetamine in the Netherlands: more than a one-night stand. *Addiction*. vol. 110, n°. 7, pp: 1138–1143

⁶⁹ Nugteren-van Lonkhuizen, J. et al (2015). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of new psychoactive substances (NPS): 2C-B, 4-fluoroamphetamine and benzofurans. *Drug Alcohol Dependence*. vol. 157, pp: 18–27

Las sustancias estudiadas en el presente reporte, pueden definirse como NSP derivadas de anfetamina. Esta categoría indica su directa relación con drogas consideradas “clásicas”, como lo son la misma anfetamina y la metanfetamina. Estas dos drogas psicoactivas se encuentran controladas, en la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971 (integrando la lista N°2), y a nivel nacional en el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior, que Aprueba Reglamento de la Ley N° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas, de 12 de febrero de 2008 y en el Decreto N° 405, del Ministerio de Salud, Reglamento de Estupefacientes, de 20 de febrero de 1984. Estos controles, también incorporan a otros derivados psicoactivos de la anfetamina como lo son 3,4–metilendioxfanfetamina, bromolanfetamina y temanfetamina, entre otros. Aun cuando no es posible sostener de forma concluyente que las NSP estudiadas representarían un riesgo, por el solo hecho de mantener sustancias análogas actualmente bajo control, esta última circunstancia debe ser considerada en el desarrollo de todo estudio que tenga por objeto 4-FA, 3-FA, 2-FA, 4-MFA, 3 MFA y 2-MFA.

4. Estatus Normativo

4.1 Regulación internacional

Tal como se ha mencionado anteriormente, al día de hoy no se reconocen aplicaciones lícitas para las seis NSP analizadas. Pese a ello, los Tratados Internacionales sobre sustancias narcóticas o psicotrópicas, no las contemplan en sus listas. La Convención de 1971, controla análogos directos de las sustancias consideradas en este informe, drogas consideradas “clásicas”, como la anfetamina, metanfetamina y metilendioxfanfetamina (MDMA).

Por otro lado, a pesar de no estar controladas a nivel internacional si se conocen países o territorios donde se controlan localmente. Así, por ejemplo, las 4-FA como las restantes NSP, se encuentran reguladas dentro de la ley de comida y drogas de China⁷⁰. En la República Checa se encuentran prohibidas dentro de la ley de narcóticos. En el Reino Unido y en los Estados Unidos de América, estas sustancias se encuentran bajo control, debido a la regulación que dichos países aplican sobre los análogos o derivados de anfetamina^{71,72}. En Suecia, por su parte, este grupo de sustancias el control es también genérico, a través del “Narcotic Drugs Punishments Act”⁷³.

Por otra parte, existen controles específicos sobre algunas de las NSP que estamos analizando. En tal sentido, la base de datos sobre nuevas drogas de la EMCDDA, identifica la regulación de la 4-FA en los siguientes países⁷⁴: Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Letonia, Lituania, Noruega, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Eslovenia, Suiza, Turquía. La sustancia 4-FMA también se encuentra controlada en Australia⁷⁵ y Brasil⁷⁶.

4.2 Chile

⁷⁰ International Narcotics Control Board (INCB). Project ion- new ‘non-medical narcotic drugs and psychotropic substance regulation’ in China.

⁷¹ Controlled Substances Act. Disponible en : <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/ucm148726.htm>

⁷² Misuse drugs act 1971. SCHEDULE 2, Controlled Drug. Disponible en: <http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1971/38/schedule/2>

⁷³ US.Department of Justice. Disponible en: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/ucm148726.htm>

⁷⁴ WHO.(2015). 4-Fluoroamphetamine (4-FA), Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

⁷⁵ Australian Government, Department of Health. The Poisons Standard (the SUSMP). Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publication/poisons-standard-susmp>

⁷⁶ RESOLUÇÃO N° 79, DE 23 DE MAIO DE 2016. Disponible en: http://www.lex.com.br/legis_27142279_RESOLUCAO_RDC_N_79_DE_23_DE_MAIO_DE_2016.aspx

4.2.1 Control Administrativo

En la actualidad, ninguna de las sustancias estudiadas se encuentra controlada por el Reglamento de Productos Psicotrópicos. Sin embargo, existen variados derivados de anfetamina que si se encuentran regulados por dicho reglamento. Ejemplos de ellos son: brolanfetamina, dexanfetamina, anfetamina y metanfetamina.

4.2.2 Control Penal

De manera similar a lo que ocurre con la regulación administrativa de estas sustancias, ninguna de ellas se encuentra en las listas del Reglamento de la Ley N° 20.000. Sin perjuicio de ello, el citado reglamento, considera un número importante de análogos de anfetamina como son N – hidroxí – metilendioxfanfetamina, brolanfetamina y dexanfetamina.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

Tal y como se ha reportado en los informes previos, existen variadas circunstancias asociadas al consumo de NSP y que podrían representar una amenaza para la seguridad ciudadana. Entre ellas se encuentra el consumo abusivo, la dependencia, el surgimiento de laboratorios clandestinos y organizaciones criminales y la aparición de otros delitos relacionados al narcotráfico.

Estas situaciones se presentan particularmente con las sustancias estudiadas en el presente reporte, ya que ellas derivan de anfetamina y metanfetamina, las cuales han sido identificadas como uno de los grupos de mayor consumo alrededor del mundo. En este sentido, la metanfetamina aun domina el mercado de las drogas sintéticas⁷⁷. El escenario descrito se refleja de manera directa en Latinoamérica, donde incluso se ha llegado a postular que el consumo de derivados anfetaminicos ha igualado o incluso superado (en algunos sectores de la población) a drogas tradicionales como los derivados de cocaína y cannabis⁷⁸.

Uno de los elementos asociados a la existencia de drogas sintéticas, es el daño que pueden generar los laboratorios clandestinos al entorno donde se encuentran. Esta situación es relevante para la producción de derivados anfetaminicos, fundamentalmente porque representan la mayoría de estas “improvisadas instalaciones” detectadas⁷⁹. Estos laboratorios, en general, no cuentan con diseños y medidas adecuadas de seguridad tanto para sus trabajadores, como en lo relativo a los desechos químicos generados. Estos desechos son eliminados mediante sistemas comunes, produciendo contaminación en los alcantarillados y los terrenos circundantes. Asimismo, se deben considerar los efectos tóxicos que han sido reportados en agentes policiales que allanan aquellas dependencias (afectando por ejemplo la función pulmonar)⁸⁰. Finalmente, es importante tener presente que también existe un alto riesgo de que se produzcan explosiones e incendios, debido a

⁷⁷ UNODC. WORLD DRUG REPORT 2015. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf

⁷⁸ UNODC. Amphetamine-Type Stimulants in Latin America – 2014. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/amphetamine-type-stimulants-in-latin-america.html>

⁷⁹ Al-Obaidi, A. y Fletcher, S. (2014). Management of clandestine drug laboratories: need for evidence-based environmental health policies. *Environmental Health and Preventive Medicine*. vol.19, n°1,pp: 1-11.

⁸⁰ Copes, R. y Dods, P. (2006). Clandestine drug laboratories-public and environmental health aspects. *British Columbia Medical Journal*. vol. 48, n°5, pp: 213.

las reacciones químicas conducidas, como por las inadecuadas condiciones de almacenamiento de los reactivos químicos⁸¹.

A pesar de que aún no han sido detectados laboratorios de drogas sintéticas en nuestro país, el acceso a tutoriales disponibles en internet y la obtención de las materias primas (ej. medicamentos con pseudoefedrina), hacen plausible que ellos surjan en nuestro país.

5.2 Salud Pública

Los variados efectos adversos que pueden presentarse luego del consumo de los derivados anfetaminicos aquí estudiados, pueden ser considerados como amenazas directas a la salud de sus consumidores y por ello a la Salud Pública. De este modo, podemos señalar: taquicardia, náuseas, vómitos, confusión, temblores, perturbaciones en la visión, hipertermia y neurotoxicidad.

Otro factor relevante, es que las sustancias aquí comercializadas producen, entre otros, efectos alucinógenos. Estos últimos generan importantes distorsiones de la realidad, por lo que podrían interferir como un individuo se relaciona con ella, llevando a la ocurrencia de situaciones de peligro para la integridad del consumidor y de quienes lo rodean.

Finalmente, se debe advertir sobre el peligro que presenta la posibilidad de que estas sustancias sean consumidas a través de vías intravenosas. Así, aquellos que estarían optando por esta ruta de administración se ven en alto riesgo de contraer enfermedades que se traspasan por la sangre, debido a la potencial utilización de agujas contaminadas

5.3 Recomendación

Por los motivos descritos en el presente estudio, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior a las siguientes sustancias:

1. 4-FA o 1-(4-fluorofenil)propan-2-amina.
2. 4-FMA o N-metil-1-(4-fluorofenil)propan-2-amina.
3. 4-CA o 1-(4-clorofenil)propan-2-amina.
4. 4-CMA o N-metil-1-(4-clorofenil)propan-2-amina.

⁸¹ Al-Obaidi, A. y Fletcher, S. (2014). Management of clandestine drug laboratories: need for evidence-based environmental health policies. *Environmental Health and Preventive Medicine*. vol.19, n°1, pp: 1-11.



GRUPO N°3: OTRAS NSP

FENAZEPAM, ETILFENIDATO, METIOPROPAMINA, ACETILFENTANILO, AH-7921 Y MT-45

Grupo de expertos N°3

Grupo de NSP: Otros

NSP N° 1: Fenazepam o 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

La sustancia que se analizará en este reporte, corresponde a un derivado de las benzodiazepinas, específicamente el 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, cuya denominación común es fenazepam. Esta sustancia, conserva la estructura molecular base de las benzodiazepinas, con la adición de dos grupos sustituyentes (clorofenilo y bromo)¹.

Las benzodiazepinas, son drogas de síntesis utilizadas con fines terapéuticos, tanto en psiquiatría como en neurología. Se prescriben comúnmente como ansiolíticos, tranquilizantes e inductores del sueño². Asimismo, se reconoce su empleo para compensar los efectos adversos de otras drogas³. Por otra parte, presentan potencial de abuso, generando estados de dependencia o adicción. El uso recreativo de estas sustancias se presenta en una perspectiva secundaria, principalmente para aumentar la potencia de otros medicamentos o de NSP. Asimismo, se reconoce su empleo para compensar los efectos adversos de otras drogas⁴.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

El fenazepam, fue sintetizado por primera vez en el año 1975 en la Ex Unión Soviética pasando a ser una de las benzodiazepinas más prescritas para el tratamiento de ciertas patologías, por ejemplo la epilepsia⁵. La actual Federación Rusa ha sido el único país donde esta sustancia se ha comercializado con la debida autorización sanitaria de respaldo⁶. En relación a sus incautaciones y posteriores comunicaciones, esta sustancia ha sido notificada al sistema de alerta temprana de UNODC por primera vez el año 2011. Estas alertas se mantuvieron constantes hasta el 2014 y provinieron principalmente de países del continente europeo⁷.

¹ Drug Enforcement Administration (DEA). Benzodiazepines. Disponible en: <http://www.dea.gov/divisions/chemicals/chemicals/chemicals/benzodiazepines/benzo.pdf>

² Qadir, M. y Mohsin, N. (2015). Recent Structure Activity Relationship Studies of 1,4-Benzodiazepines. Peertechz Journal of Medicinal Chemistry and Research. vol. 1, n°1, pp:008-0012

³ World Health Organization.(WHO) (2015). Phenazepam, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

⁴ World Health Organization.(WHO) (2015). Phenazepam, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

⁵ Idem.

⁶ Idem.

⁷ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

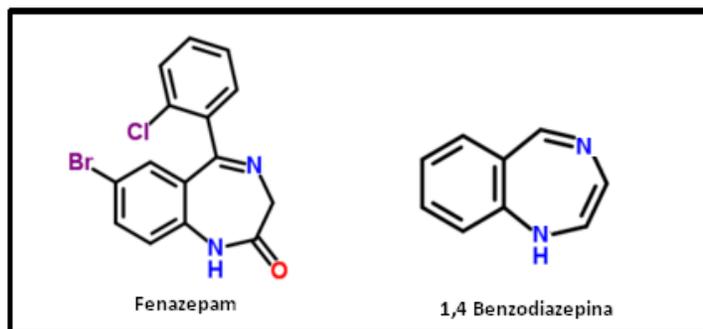


Figura N°1. Comparación de estructura química de Fenazepam y 1,4 Benzodiazepina.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

1.2.2 Panorama internacional

El uso de fenazepam, data al menos, desde el año 2009. Se ha señalado que en Suecia hubo casos graves de intoxicaciones por aquella fecha, principalmente debido al consumo recreativo de productos proveniente de Rusia que contenían la sustancia⁸. Asimismo, en Finlandia se han reportado casos fatales vinculados a fenazepam, donde la sustancia fue identificada en concentraciones considerables en muestras de fluidos extraídas *post-mortem*⁹.

De acuerdo con información de la UNODC, fenazepam fue reportada al Sistema de Alerta Temprana de NSP, por primera vez el año 2011 desde Alemania. Al año siguiente, su presencia fue notificada desde Malasia y Croacia, para finalmente en años posteriores, aumentar considerablemente, llegando a ser reportado en 12 países europeos, además de los Estados Unidos, Canadá y Brunei Darussalam¹⁰.

Como señal de su distribución alrededor del mundo, se debe mencionar que actualmente esta NSP puede ser adquirida en servicio de venta online, como Extrapharmacy¹¹ y Psypharm¹². La dosis de fenazepam, asumiendo que ella asciende 2,5 mg, tiene un costo que oscila entre 0,60 y 1,04 dólares.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha de este reporte, no se ha detectado la presencia fenazepam en nuestro país. Sin embargo, si se ha demostrado que en Chile existe el consumo de benzodiazepinas con fines no terapéuticos¹³. Esto sugiere la presencia de un mercado disponible para este tipo de sustancias y por lo tanto invita a poner especial atención a la situación de esta sustancia alrededor del mundo.

⁸ Mrozkowska, J., Vinge, E. y Borna, C. (2009). Abuse of phenazepam--new phenomenon in Sweden. Benzodiazepine derivative from Russia caused severe intoxication. *Lakartidningen*. 18-24;106 (8):516-517.

⁹ Kriikku, P. et al (2012). Phenazepam abuse in Finland: Findings from apprehended drivers, post-mortem cases and police confiscations. *Forensic science international*. vol. 220, n°1-3, pp:111-117

¹⁰ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹¹ Extrapharmacy. Phenazepam. Disponible en: <http://extrapharmacy.ru/phenazepam-buy-online>

¹² Psypharm. Disponible en: <http://www.psypharm.com/phenazepam-tablets>

¹³ Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

Como se ha mencionado previamente, el fenazepam es conocido también como 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Su estructura molecular base corresponde a una benzodiazepina y mantiene similitud estructural con medicamentos actualmente sujetos a control administrativo y penal, como los son flunitrazepam y diazepam.

La totalidad de sustancias clasificadas como benzodiazepinas mantienen una estructura base similar y serán las inclusiones de diferentes grupos químicos, las que le otorgarán características diversas¹⁴. Así por ejemplo, las estructuras de fenazepam y bromazepam (Figura N°2), son semejantes y se distinguen por la presencia de un anillo clorobencilo en el caso de fenazepam, mientras que bromazepam mantiene un anillo de piridina. Debido a su potencial de abuso y su aptitud para producir dependencia física o síquica, bromazepam está regulada en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 y, en nuestro país, constituye una sustancia sujeta a fiscalización administrativa y penal.

En el mismo sentido, fenazepam presenta una relación estructural semejante con la también benzodiazepina flunitrazepam (Figura N°3). Esta última, se encuentra incluida en la lista III del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 y que en Chile se controla, administrativamente, en el Reglamento de Productos Psicotrópicos y penalmente, en el Reglamento de la ley N° 20.000. Una de las características de flunitrazepam, es su capacidad de producir amnesia retrógrada, la que imposibilita a las personas recordar los últimos episodios a los cuales fueron expuestos y ha permitido que esta sustancia sea utilizada para llevar a cabo agresiones del tipo sexual¹⁵.

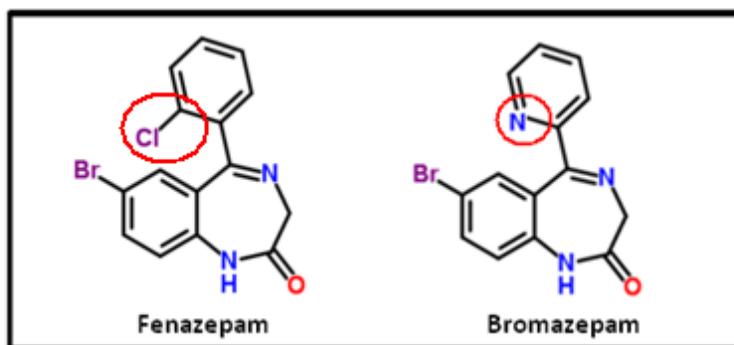


Figura N°2. Similitud estructural de Fenazepam vs Bromazepam.
Extraído y modificado desde Chempider.com

En relación a las benzodiazepinas, es relevante señalar que cualquier inclusión o sustitución en su estructura típica influirá de gran manera en los efectos asociados a la molécula, incluso variando el tipo de interacción con sus receptores¹⁶.

¹⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Benzodiazepines drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine>

¹⁵ Gahlinger, P. *Illegal Drugs: A Complete Guide to their History, Chemistry, Use, and Abuse*. London: Penguin books Ltda: 2004.

¹⁶ Lemke, T. y Williams, D. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry* (6 ed.) Lippincott Williams & Wilkins. USA: 2008

Por la razón antes señalada, procuraremos exponer, de manera muy resumida, las propiedades que surgen de su estructura química. Por ejemplo, se ha indicado que la presencia de grupos electronegativos en la posición nº7 del anillo 1, como es el caso del halógeno bromuro, aumentaría los efectos ansiolíticos de la molécula, si se compara con sustituciones en otras posiciones que no tendrían consecuencias tan relevantes. Por otro lado, la presencia de un grupo aceptor de electrones, como el carbonilo en el anillo 2, también será determinante para sus efectos ansiolíticos, especialmente si se encuentra de manera coplanar al anillo 1¹⁷. Finalmente, el anillo 3 no sería determinante en la unión de la molécula a sus receptores, aunque la inclusión de un sustituyente en la posición para del anillo 3, disminuiría los efectos de la molécula por impedimento estérico. Esto último no sucede en el caso de fenazepam, que posee un grupo cloro en la posición orto del anillo 3¹⁸. Las características descritas, llevarían a la obtención de efectos ansiolíticos óptimos con el consumo de esta molécula.

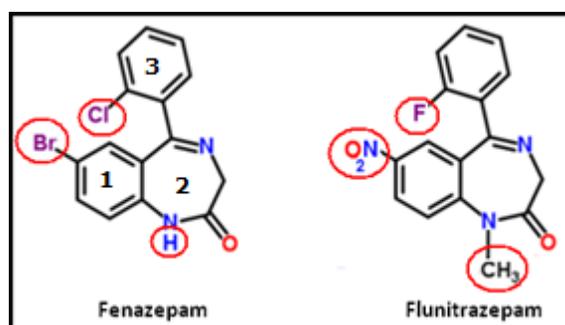


Figura N°3. Similitudes y diferencias de Fenazepam vs Flunitrazepam.
Extraído y modificado desde Chempider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

El fenazepam es un polvo de color blanquecino con tintes amarillentos, sin olor ni sabor, insoluble en agua y soluble en solventes orgánico como etanol, dimetilformamida y cloroformo¹⁹. En países donde el fenazepam tiene un uso clínico, se puede encontrar en las siguientes presentaciones y dosis:

- Tabletas de 0,5mg y 1mg
- Solución inyectable al 0,1 y 0,3%
- Parches transdérmico (fármaco Phenopercuten)

En relación a su distribución ilícita, esta sustancia también se habría detectado como polvo y soluciones contenidas en tabletas y gotarios²⁰. Estas formas físicas sugerirían su consumo por vía oral o incluso nasal²¹. Adicionalmente, fenazepam se ha detectado mezclada con otras sustancias

¹⁷ Idem.

¹⁸ Idem.

¹⁹ WHO. (2015). Phenazepam, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

²⁰ DEA. Phenazepam. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/phenazepam.pdf

²¹ Maskell, P. et al (2012). Phenazepam: The drug that came in from the cold. Journal of Forensic and Legal Medicine. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22390996>

psicoactivas prohibidas como estampillas de LSD y en mezclas herbales que contienen cannabinoides sintéticos²².

2.3 Métodos de síntesis u obtención

La síntesis de este compuesto ha sido descrita por Sozinov *et al.* (1984)²³. En dicho estudio, el precursor 2-aminobenzhidrol se hace reaccionar con anhídrido trifluoroacético (a), que al ser enfriado forma un intermediario. En la siguiente etapa, este intermediario se hace reaccionar con trietilamina y se elimina el exceso de disolvente. El residuo formado se calienta en una solución acuosa/metanólica en presencia de ácido clorhídrico (b), y finalmente, se trata con una base para producir fenazepam.

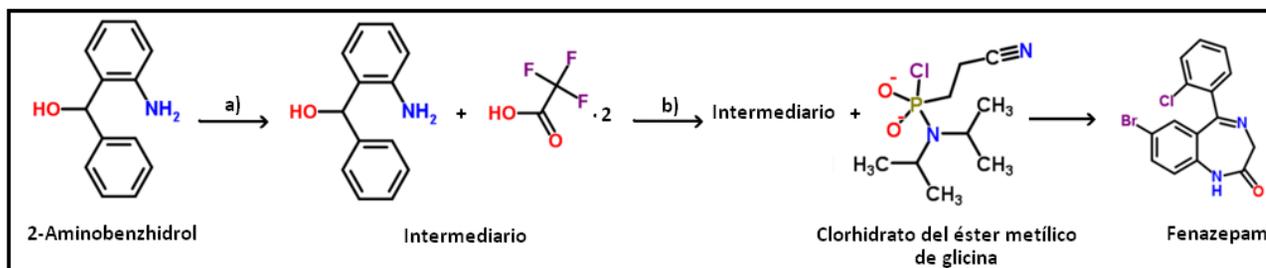


Figura N°4. Síntesis de Fenazepam.
Extraído y modificado desde Chempider.com

2.4 Precusores utilizados

En la síntesis presentada por Sozinov *et al.* (1984), se propone la utilización de 2-aminobenzhidrol como sustancia química inicial o precursor para la obtención de fenazepam.

2.5 Sustancias químicas esenciales

Desde el modelo de síntesis expuesto, se puede identificar la utilización de variadas sustancias consideradas como sustancias químicas esenciales. Ejemplos de ellas son: alcohol metílico, ácido clorhídrico, anhídrido trifluoroacético, trietilamina y clorhidrato del éster metílico de glicina.

2.7 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de síntesis de derivados de benzodiazepinas en nuestro país es alta, debido a que las sustancias químicas esenciales y precursores, necesarios para su obtención, se encuentran disponibles en nuestro país. En este sentido, se debe considerar que las técnicas utilizadas para la síntesis, también se encuentran disponibles y pueden ser realizadas por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3 **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1 Farmacología

²² DEA. Phenazepam. Ob. Ci.

²³ Sozinov V. et al (1984) . Synthesis of 14 C-hydrogenated analog of phenazepam. Pharmaceutical Chemistry Journal (Ussr).vol. 18:pp:721-725

La sustancia fenazepam, al igual que otras sustancias clasificadas como benzodiazepinas, es considerada un agonista del receptor de ácido γ -aminobutírico (GABA)²⁴. Por tanto, se espera que esta NSP presente una gama de efectos asociados a su interacción con estos receptores, por ejemplo: ansiolíticos, anticonvulsivantes, relajantes musculares y sedantes²⁵.

Algunos reportes han comparado la farmacología de fenazepam con otras benzodiazepinas. Específicamente, una investigación conducida por Maskell, *et al.* (2012), demostró que los efectos de fenazepam son, al menos, 5 veces superiores. Así, el mencionado estudio propuso la siguiente equivalencia en las dosis terapéuticas fenazepam: diazepam 1:5²⁶. Esta proporción sería el resultado de la presencia del grupo bromo en la estructura de fenazepam y aportaría indicios para evaluar la peligrosidad de la misma. Adicionalmente, Maskell *et al.* sugieren que la vida media del fenazepam sería de entre 15 y 60 horas, con una concentración máxima a las 4 horas después de la administración oral²⁷.

3.2 Efectos terapéuticos

Debido a sus propiedades anticonvulsivantes, ansiolíticas y sedantes, fenazepam se ha utilizado para el tratamiento de la epilepsia, del síndrome de abstinencia al alcohol, insomnio y la ansiedad. La dosis habitualmente utilizada para estos fines, es de 0.5 mg dos o tres veces al día, siendo la dosis máxima de 10 mg diarios²⁸.

3.3 Efectos recreativos buscados

Los consumidores de fenazepam señalan que las dosis de entre 0.5 y 2.0 mg comienzan a producir los efectos clásicos de las benzodiazepinas, esto es, relajación muscular y somnolencia. Estas sensaciones se hacen presentes aproximadamente a los 15 minutos de haberla consumido²⁹.

Comparativamente, los usuarios describen una mayor sensación de potencia de esta droga con respecto al diazepam, así como una mayor duración en su efecto. La utilización recreativa de esta sustancia se vincula a los efectos eufóricos que produce y a su capacidad para potenciarlos, luego del consumo de, por ejemplo, opioides³⁰.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

La NSP analizada, genera los efectos “clásicos” de las benzodiazepinas, como los son: somnolencia, mareos, falta de coordinación, problemas con el habla, confusión. Otras consecuencias más graves son la pérdida de memoria, ataxia, desorientación, astenia y alucinaciones³¹. A estos se suman como signos de intoxicación, hipotonía muscular y complicaciones en el sistema circulatorio como bradicardia y taquicardia.

²⁴ Johnson, B. (1979). New «old» drug: Phenazepam (Fenazepam). [en línea], vol. 34, no. 1, pp. 53718. Disponible en: [http://www.cal-tox.org/resourcefiles/Phenazepam CAT.pdf](http://www.cal-tox.org/resourcefiles/Phenazepam%20CAT.pdf).

²⁵ Maskell, P. et al (2012). Phenazepam: The drug that came in from the cold. *Journal of Forensic and Legal Medicine*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22390996>

²⁶ Idem.

²⁷ Idem.

²⁸ JOHNSON, B. (1979). *Ob. Ci.*

²⁹ Erowid. Disponible en: www.erowid.com

³⁰ WHO. (2015). Phenazepam, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

³¹ Kerrigan, S. et al (2013). Detection of Phenazepam in Impaired Driving. *Journal of Analytical Toxicology*. vol.37, n°8, pp:605 –610

Un estudio reciente efectuado en el Reino Unido, informó sobre efectos neurológicos tóxicos prolongados que se presentaron incluso por 60 horas luego del consumo de fenazepam. Los identificados en este trabajo correspondían a confusión y desorientación continua durante aquel lapso de tiempo³². Si bien estos pueden sonar leves al lector, se debe destacar que estos fueron imposibilitantes para el paciente e hicieron que permaneciera en el centro de atención de salud para salvaguardar su seguridad y la de aquellos que pudieran interaccionar con él. Reportes adicionales, indican que fenazepam produce en comparación con otras benzodiazepinas, una significativa disminución en las facultades psicofísicas para conducir vehículos motorizados³³.

Finalmente, la investigación llevada a cabo por Corkery. JM (2012), da cuenta del consumo problemático de fenazepam en varios países e indica que desde el año 2009, se han detectado un significativo número de ingresos a las salas de urgencia de diversos hospitales en el Reino Unido, por sobredosis de esta NSP³⁴. Este mismo autor reporta 2 casos fatales relacionados al consumo de estas sustancias, la que fue detectada en muestras de sangre y se relacionaron directamente como causa de muerte³⁵. Es importante destacar que al tratarse de una benzodiazepina más potente que varios de sus análogos, se puede producir fácilmente una sobredosis con su consumo, considerando que sus efectos pueden sentirse horas luego de su consumo, lo que aumentaría la posibilidad de que el usuario utilice repetidas dosis pensando que no han sido efectivas³⁶. Adicionalmente, al tratarse de una sustancia potente, el consumo concomitante con otros depresores (p.ej. alcohol) puede llevar a la muerte^{37,38}.

Fenazepam también ha sido detectada muestras *post-mortem* analizadas en países como Noruega y Finlandia entre los años 2006 y 2009³⁹. Adicionalmente, se ha identificado en otros casos con resultado de muerte en los Estados Unidos y Letonia.

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015 por el SENDA señala que las personas que consumen benzodiazepinas, las adquieren por los siguientes medios:

- Regalo (45,4%).
- Internet u otras formas (20,2%).
- Compra en ferias libres (15,2%).
- Farmacias (8,8%).
- No sabe o no contesta ((10%).

³² Rafstedt, K., Hulten, P., Brusin, K. (2009) Phenazepam as a drug of abuse—high frequency of prolonged symptoms. *Clinical Toxicology*. vol. 47, n°5, pp: 450

³³ Stephenson, J. et al. (2013). Phenazepam and its effects on driving. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol.37, n°1, pp: 25-29

³⁴ Corkery. JM. (2012). Phenazepam abuse in the UK: an emerging problem causing serious adverse health problems, including death. *Human Psychopharmacology*. vol.27, n°3, pp:254-261

³⁵ WHO. (2015). Phenazepam, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting Geneva.

³⁶ Talktofrank. Phenazepam. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/phenazepam>

³⁷ DEA. Phenazepam. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/phenazepam.pdf

³⁸ Idem.

³⁹ WHO (2015). Phenazepam. Ob.Ci.

Para el año 2014 la prevalencia es de un 1,2%. El tramo de edad entre 19 y 25 años, obtuvo una prevalencia de 1,3%⁴⁰. Por último, la prevalencia de consumos vinculados a una vez en la vida de las personas, es de un 3,9%.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

El consumo recreativo de la nueva sustancia psicoactiva fenazepam, tendría como objetivo generar, junto con los efectos típicos de las benzodicepinas, alucinaciones y estados de euforia. Actualmente, otros miembros de esta familia de sustancias, como flunitrazepam, se encuentran en los sistemas jurídicos de control, tanto administrativo, como penal.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación Internacional

Fenazepam fue incorporado a las listas control (lista IV) del Convenio de 1971, en el año 2016⁴¹.

En el informe de fenazepam elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se describe que dicha sustancia se encuentra controlada en países como Suecia, Noruega, Finlandia y Moldavia⁴². Asimismo, la ley sobre circulación de narcóticos de Alemania, contempla la fiscalización de la NSP analizada⁴³.

Debido al eventual potencial de abuso, varias sustancias clasificadas como benzodicepinas se encuentran controladas alrededor del mundo. En Chile, existe un gran número de benzodiazepinas incluidas en el Reglamento de Productos Psicotrópicos y en el Reglamento de la Ley N° 20.000.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

Fenazepam no se encuentra en ninguna de las listas del Reglamento de la Ley N° 20.000 y, por lo tanto, no es posible ejercer un control penal sobre dicha NSP.

4.2.2 Control Administrativo

Al igual que en el caso anterior, fenazepam no figura en los listados sanitarios que permitan una fiscalización administrativa. En efecto, ni el Reglamento de Estupefacientes, como tampoco el Reglamento de Productos Psicotrópicos, contempla la NSP objeto de este reporte.

⁴⁰ Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, 2014. Disponible en: [http://www.senda.gob.cl /media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf](http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf)

⁴¹ Critical review report, Thirty-seventh Meeting of the Expert Committee on Drug Dependence, Geneva, 16-20 November 2015. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf

⁴² https://www.academia.edu/16879894/Nuevas_sustancias_psicotr%C3%B3picas_un_nuevo_reto_en_urgencias

⁴³ http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf Phenazepam Pre-Review Report Agenda .2015. world health organization.

⁴³ https://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/btmg_1981/gesamt.pdf

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

Un elemento sustantivo, que demostraría el uso no terapéutico de sustancias del tipo benzodiacepinas, es el incremento de las incautaciones sobre estas sustancias. Ello sugiere un aumento en el tráfico ilícito de dichas sustancias, al existir un mercado que demanda su adquisición con fines esencialmente recreativos. La formación de asociaciones ilícitas u organizaciones criminales dedicadas a su comercio ilegal, supone otro factor de riesgo para las personas que debe ser considerado. Como se indicó precedentemente, los potentes efectos depresores del fenazepam, afectan significativamente las aptitudes para conducir vehículos motorizados, al producir alteraciones en el nivel de conciencia, en la percepción y habilidad motriz, constituyendo una amenaza para la integridad de las personas o sus bienes.

5.2 Salud Pública

Tal como se ha expuesto previamente, el consumo de la NPS fenazepam genera diversos efectos adversos para la salud mental y física de las personas. Entre ellos cabe mencionar su mayor potencia en comparación con sus análogos, lo que incrementa su aptitud para generar estados de dependencia. El mismo factor puede conducir a sobredosis por su consumo, acreditándose la existencia de intoxicaciones y muertes asociadas a su consumo en países del continente Europeo y los Estados Unidos^{44 45}. Asimismo, de acuerdo al sistema de alerta temprana de UNODC, las sucesivas incautaciones de esta NSP, demuestran que su consumo es un fenómeno contingente.

5.3 Recomendación

Por los motivos descritos en el presente estudio, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 2° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior a las siguientes sustancias:

Fenazepam o 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiacepin-2-ona.

⁴⁴ Corkery. 2012. Phenazepam abuse in the UK: an emerging problem causing serious adverse health problems, including death. School of Pharmacy, University of Hertfordshire

⁴⁵ http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf Phenazepam Pre-Review Report Agenda .2015. world health organization.

Grupo de expertos N°3

Grupo de NSP: Otros

Informe N° 2: Etilfenidato o Etil-2-fenil-2-(piperidin-2-il) acetato

1. Antecedentes

1.1 Alcance del estudio

La sustancia analizada en este reporte corresponde a un psicoestimulante análogo de metilfenidato, específicamente Etil-2-fenil-2-(piperidin-2-il) acetato, comúnmente conocido con el nombre de etilfenidato¹.

En los años recientes, esta sustancia se ha vinculado a la producción de variados efectos adversos graves e incluso muerte en sus consumidores². A esto, debe sumarse la actual búsqueda por parte de la población de medicamentos nootrópicos o potenciadores mentales, lo que podría disminuir la percepción de peligrosidad de esta sustancia. Por las razones señaladas y la atención que la comunidad internacional ha puesto en la NSP etilfenidato, se ha estimado que resulta necesario su análisis, para determinar la pertinencia o no de incorporarla a los sistemas jurídicos de control existentes en nuestro país.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

La aparición de esta sustancia se asocia directamente con la de su análogo más conocido, el metilfenidato. De esta forma, el consumo de etilfenidato se habría detectado en la década de los años 60, cuando se reportó que poseía una mayor actividad terapéutica que metilfenidato, siendo ambos estudiados como potenciales antagonistas de la sedación producida por antipsicóticos en ratas³. En la misma década, se comenzaba a reportar el abuso metilfenidato, lo que permite imaginar lo atractivo que podían resultar este tipo de sustancias para algunos consumidores⁴.

La confirmación del uso de etilfenidato con fines ilícitos se produjo a comienzos de la actual década. En particular, incautaciones de esta NSP fueron notificadas al sistema de alerta temprana de la Unión Europea, el año 2011, concordantemente con la primera notificación a la Oficina Contra la Droga y el Crimen de Naciones Unidas desde la Federación Rusa y el Reino Unido⁵. Desde aquella fecha, la sustancia ha sido incautada e informada de manera constante, produciéndose su

¹ National Institutes of Health (NIH). PubChem. Open Chemistry Database. Ethylphenidate. Disponible en : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ethylphenidate#section=3D-Conformer>

² Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm (2015). Disponible en https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/420983/TCDO_methylphenidate_NPS.pdf

³ Portoghese, PS. y Malspeis.L. (1961). Relative hydrolytic rates of certain alkyl (b) dl-alpha-(2-piperidyl)-phenylacetates. Journal of Pharmaceutical Science.50, pp:494-501.

⁴ Maskell. P.D. et al (2016). Seven fatalities associated with ethylphenidate. Forensic Science International. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829338>

⁵ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

mayor número de notificaciones el año 2014, con 31 casos reportados⁶. Estos datos son ilustrativos respecto a la vigencia de su consumo alrededor del mundo.

1.2.2 Panorama Internacional

La información entregada por el Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP) permite señalar lo transversal de la presencia de esta sustancia. En efecto, ella ha sido notificada desde Europa, América, Oceanía y Asia. Ejemplos de estos países son: Polonia, Rumania, Finlandia y Holanda en Europa; Brasil, Canadá y Estados Unidos en el continente americano; Australia y Nueva Zelanda en Oceanía y Japón en Asia. Las notificaciones del año 2015, provinieron únicamente de países del continente europeo⁷.

Adicionalmente, su comercialización a través de internet, sugiere que estas sustancias podrían alcanzar todo el mundo. De hecho, en páginas de compras online como Chem⁸ y Euchemicals⁹, se pueden adquirir sustancias psicoactivas, incluyendo el etilfenidato, por un valor de 0,60 o 0,72 euros la dosis (considerando una dosis de 40 mg).

Ante esta presencia significativa y los riesgos que ella representa, países como el Reino Unido prohibieron temporalmente cinco NSP relacionadas con metilfenidato, entre ellas el etilfenidato en el año el 2015¹⁰.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha no se han reportado incautaciones de etilfenidato en nuestro país, pero sí de la sustancia relacionada 4-fluoro-metilfenidato (4-FMP). Con todo, esta circunstancia no desvirtúa el comprobado uso y abuso de medicamentos que contienen metilfenidato (utilizado como estimulante), los que alcanzan más de 30 registros sanitarios vigentes en nuestro país^{11,12,13}. En consecuencia, los análogos de esta sustancia, demuestran la necesidad de establecer políticas regulatorias específicas respecto de etilfenidato.

2. **Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención**

2.1 Estructura química base

La NSP aquí estudiada, es clasificada por UNODC como miembro del grupo denominado “otros”, calificación que se utiliza para señalar aquellas sustancias que no pueden ser ordenadas en uno de

⁶ Idem.

⁷ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁸ Chem. Ethylphenidate. Disponible en: <https://www.chem.eu/ethylphenidate>

⁹ EuChemicals. Ethylphenidate. Disponible en: <http://euchemicals.com/es/ethylphenidate.html>

¹⁰ UNODC. April 2015 – United Kingdom: UK temporarily bans five methylphenidate-related NPS - global increase of ethylphenidate observed, Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/3068f09b-f57b-4943-9297-7d16cc52f1cd>

¹¹ Ahora es Noticia. ISP advierte efectos adversos por mal uso de Ritalin y Mentix entre estudiantes. Disponible en: <http://www.ahoranoticias.cl/chile/santiago/167905-isp-advierte-efectos-adversos-por-mal-uso-de-ritalin-y-mentix-para-estimular-sistema-nervioso.html>

¹² Emol. ISP advierte sobre abuso de fármacos para la concentración por inicio del año académico. Disponible en: <http://www.emol.com/noticias/Nacional/2016/03/16/793289/ISP-advierte-sobre-mal-uso-de-farmacos-estimulantes-del-sistema-nervioso-central-por-inicio-del-ano-escolar.html>

¹³ Instituto de Salud Pública (ISP). Sistema de Consulta de Productos Registrados. Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

los ocho grupos restantes de nuevas sustancias psicoactivas, propuestas por dicho organismo¹⁴. Ahora bien, parte de la estructura química de etilfenidato, mantiene la estructura de una feniletilamina y, por lo mismo, podrían también considerarse dentro de este grupo de sustancias psicoactivas.

En cuanto su estructura química, etilfenidato corresponde a un derivado de piperidina, en el que se observa un anillo benceno como sustituyente, además de un grupo éster. Será en este último grupo donde ambos análogos, etilfenidato y metilfenidato, presenten su única diferencia. En efecto, ésta se identifica por la presencia de un grupo etilester en etilfenidato y un grupo metilester en metilfenidato (figura n°1)¹⁵. Es debido a esta única modificación que etilfenidato es considerado el análogo más simple de metilfenidato. En tal sentido, es necesario destacar que la similitud de las sustancias es tal, que esta la NSP estudiada podría generarse en el organismo humano mediante el consumo concurrente de metilfenidato y alcohol¹⁶.

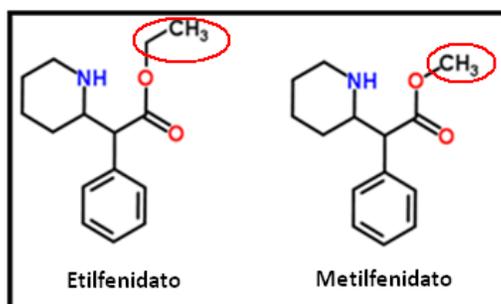


Figura N°1. Comparación estructural de etilfenidato vs metilfenidato.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

En relación a los efectos que se surgen de esta estructura química, se ha propuesto que ambas estructuras cíclicas (figura n°2), es decir los anillos piperidina y el anillo benceno, son relevantes para conseguir la inhibición en la recaptación de dopamina por parte de los transportadores de aquel neurotransmisor¹⁷. Este efecto será relevante para obtener las consecuencias estimulantes asociadas a la sustancia y su potencial de abuso, el que se ha considerado similar al del clorhidrato de cocaína¹⁸. Adicionalmente, respecto a la zona donde se produce la variación estructural (alquilesteres), se sugirió que esta es relevante para la unión a los receptores dopaminérgicos, de manera que las variaciones que se realicen en aquel sector, producirán modificaciones en la potencia del efecto estimulante¹⁹.

¹⁴ UNODC. (2013). The challenge of New Psychoactive Substances – Global Smart Program. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_2013_SMART.pdf

¹⁵ U.S Department of Justice. Drug Enforcement Administration (DEA). Ethylphenidate: An Analytical Profile. Disponible en: https://www.dea.gov/pr/microgram-journals/2011/mj8-2_58-61.pdf

¹⁶ Markowitz JS. et al.(1999). Detection of the novel metabolite ethylphenidate after methylphenidate overdose with alcohol coingestion. Journal of Clinical Psychopharmacology. vol. 19, n° 4, pp:362-3666

¹⁷ Satendra, S. (2000). Chemistry, Design, and Structure–Activity Relationship of Cocaine Antagonists. Chemicals Reviews. vol. 100, n°3, pp: 925-1024.

¹⁸ DEA. Methylphenidate. Disponible en: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/methylphenidate.pdf

¹⁹ Deutsch, H. et al (1996). Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. Journal of medicinal chemistry. vol. 39, n°6, pp: 1201-1209

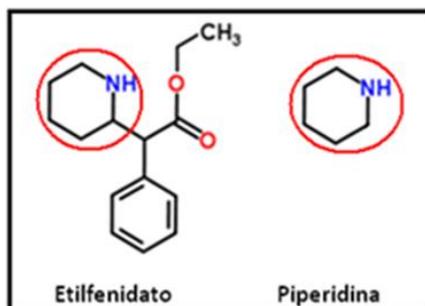


Figura N°2. Estructuras químicas de etifenidato y piperidina.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Respecto a la forma física de la sustancia, se ha indicado que esta se encuentra en forma sólida, principalmente como un polvo grueso de color blanco opaco o amarillento, sin aroma distinguible²⁰. Variadas rutas de administración han sido identificadas: nasal, oral, intravenosa y rectal²¹. Las dosis consumidas por aquellos que buscan efectos recreativos oscilarían entre los 25 y 70 mg, dependiendo de la vía de administración y la potencia de efectos deseada²².

2.3 Métodos de síntesis u obtención

Dentro de los métodos de síntesis propuestos para esta sustancia, es posible mencionar aquel que utiliza metilfenidato como precursor químico. Específicamente, se debe llevar a cabo una hidrólisis de metilfenidato hasta conseguir ácido ritalínico, para luego esterificar esta sustancia mediante la reacción con etanol y ácido clorhídrico, lo que conduce a la obtención de la sustancia etilfenidato²³.

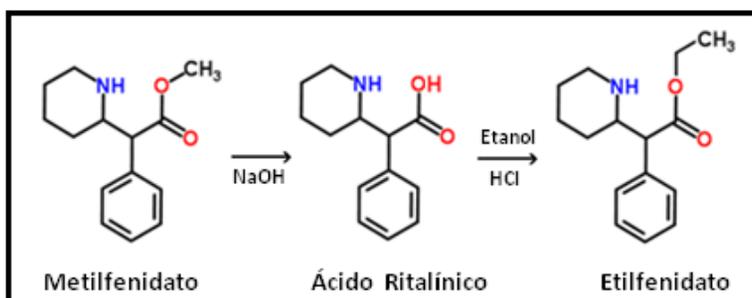


Figura N°3. Síntesis de Etifenidato.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

²⁰ Soussan, C. y Kjellgren, A. (2015). "Chasing the high" - experiences of ethylphenidate as described on international internet forums. Substance abuse : research and treatment. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354466/pdf/sart-9-2015-009.pdf>

²¹ Ho, J. et al (2015). Ethylphenidate: availability, patterns of use, and acute effects of this novel psychoactive substance. Pharmacodynamics. vol.71, n° 10, pp: 1185-1196.

²² Idem.

²³ DEA. Ethylphenidate: An Analytical Profile. Disponible en: https://www.dea.gov/pr/microgram-journals/2011/mj8-2_58-61.pdf

Otro de los métodos sugeridos, no graficado aquí, ha sido propuesto por Davis *et al.* (2004). En él se utiliza la sustancia química piperidina como sustancia química precursora²⁴.

2.4 Precusores utilizados

Las dos rutas sintéticas revisadas durante la elaboración de este informe, utilizan dos precursores diferentes, a saber: metilfenidato y piperidina.

2.5 Sustancias químicas esenciales

Dentro de la información revisada, se pudo detectar la utilización de diversas sustancias químicas esenciales como parte de la obtención de etilfenidato. Ejemplos de estas sustancias son: Hidróxido de sodio, Alcohol etílico y Ácido clorhídrico.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de síntesis del etilfenidato a partir de metilfenidato en nuestro país es alta, debido a que las sustancias químicas esenciales y precursores necesarios para la obtención se encuentran disponibles en nuestro país. Por ejemplo, metilfenidato se encuentra contenido en variados productos farmacéuticos con registro vigente en nuestro país. Adicionalmente, las técnicas utilizadas para la síntesis de estas drogas psicoactivas están a libre disposición y pueden ser conducidas por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

Etilfenidato, al igual que metilfenidato y sus análogos, es considerada una sustancia estimulante, con efectos similares a la anfetamina, metanfentamina y otros derivados de la misma clasificación²⁵. Usualmente a las sustancias que se le atribuyen este tipo de acción, presentan un mecanismo de acción relacionado con la liberación de neurotransmisores o la inhibición de la recaptación de los mismos²⁶. En particular, se ha señalado que el mecanismo de acción de etilfenidato se vincula con el transporte de los neurotransmisores noradrenalina y dopamina, inhibiendo su recaptación y permitiendo que estos reguladores químicos aumenten su concentración en el organismo y se encuentren disponibles por más tiempo para ejercer sus acciones²⁷.

²⁴ Davies, HM. (2004). Synthesis of Methylphenidate Analogues and Their Binding Affinities at Dopamine and Serotonin Transport Sites *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. vol.14, n°7, pp:1799-1802

²⁵ Soussan, C. y Kjellgren, A. (2015). "Chasing the high" - experiences of ethylphenidate as described on international internet forums. Substance abuse: research and treatment. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354466/pdf/sart-9-2015-009.pdf>

²⁶ Miliario, C. et al (2016). Neuropharmacology of new psychoactive substances nps: focus on the rewarding and reinforcing properties of cannabinomimetics and amphetamine-like stimulants. *Frontiers in neuroscience* [electronic resource]. 10:153. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27147945>.

²⁷ Docherty, JR. (2008). Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *British journal of pharmacology*. vol.154, n°3, pp: 606-622.

Adicionalmente, se ha indicado que la sustancia tendría una afinidad 5 veces mayor por el transportador de dopamina, que por el transportador de noradrenalina²⁸. Esto último podría ser una de las razones que determinan el potencial de dependencia que mantiene esta NSP. Por otra parte, estudios señalan que el mecanismo de acción de etilfenidato, no solo se asociaría a la inhibición en la recaptación de neurotransmisores, sino que también estimularía la liberación de los mismos, desde los espacios neuronales donde se almacenan. De este modo se alcanzarían efectos más potentes y por más tiempo²⁹. El perfil estimulante de la sustancia, se ha demostrado en estudios *in vivo*, en los cuales, tanto metilfenidato como etilfenidato, fueron capaces de incentivar actividad psicomotora en la especies estudiadas³⁰.

En cuanto a los efectos obtenidos luego de su consumo, se ha indicado que etilfenidato presenta una mayor potencia comparativa que su análogo metilfenidato, una sustancia utilizada hasta el día de hoy para el tratamiento de déficit atencional y que se encuentra controlada en sede administrativa y penal en nuestro país^{31 32}. Sobre esta mayor potencia, el trabajo realizado por Bailey *et al.* (2015) indicó que su mayor potencia, obedecería a la mayor afinidad de etilfenidato por los transportadores de dopamina y norepinefrina³³. Dicho en otras palabras cuando se habla de incremento en la potencia de una sustancia, se está señalando que se requieren menores dosis para alcanzar los efectos deseados. Esta mayor potencia, a la que se sumaría un aumento del tiempo disponible en el organismo si se compara con metilfenidato, se debería tanto a su selectividad en la actividad sobre receptores, como a la resistencia al metabolismo que se ha propuesto es dependiente de la extensión en la cadena alquílica³⁴.

En cuanto al inicio de sus efectos, estos comenzarían entre los 15 a 25 minutos luego de la administración (dependiendo de la ruta) y tendrían una duración cercana a las dos horas³⁵. En relación a los efectos, también se ha descrito que estos dependerán de la dosis, presentándose desde un aumento de actividad cognitiva y motora para consumidores de bajas dosis, hasta los efectos contrarios en altas dosis³⁶.

3.2 Efectos terapéuticos

La similitud de etilfenidato con metilfenidato, permite considerarlo como un potencial agente terapéutico en el tratamiento del trastorno por déficit atencional con hiperactividad (ADHD). Su selectividad por el transportador de dopamina, permitiría mejorar el tratamiento en aquellos pacientes en que su neuropatología se encuentra más relacionada con disfunciones dopaminérgicas³⁷. Con todo, el creciente uso recreacional de esta sustancia, con reportes de

²⁸ Schifano, F. et al (2016). Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogenics. Expert review of clinical pharmacology. vol. 9, n°7, pp:943-954

²⁹ Idem.

³⁰ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm (2015). Disponible en : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/420983/TCDO_methylphenidate_NPS.pdf

³¹ Decreto N° 405, Reglamento de Productos Psicotrópicos. Ministerio de Salud de Chile

³² Decreto N° 867, Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366. Ministerio del Interior y Seguirida Publica de Chile.

³³ Bailey, GP. et al (2015). Nopaine no gain: Recreational ethylphenidate toxicity. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.). vol.53, n°5, pp: 498-499.

³⁴ Idem.

³⁵ Schifano, F. et al (2016).Ob. Ci.

³⁶ Idem.

³⁷ Patrick, K.S., Corbin, T.R. y Murphy, C.E., (2014). Ethylphenidate as a Selective Dopaminergic Agonist and Methylphenidate – Ethanol Transesterification Biomarker. Journal of pharmaceutical Science. vol. 103,n°12, pp: 3834-3842.

intoxicación y muertes asociadas, contradicen o atenúan su valor como alternativa para el tratamiento de enfermedades.

3.2 Efectos recreativos buscados

Los reportes orientados a conocer este tipo de efectos, indican que los consumidores experimentan principalmente euforia, estimulación sexual, aumento en la sociabilidad, mejora en la concentración y otras habilidades cognitivas³⁸.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Los efectos adversos descritos luego del consumo de etilfenidato, pueden considerarse comunes en sustancias del tipo estimulante, particularmente en su análogo metilfenidato. Considerando este antecedente como premisa, los efectos adversos de etilfenidato consisten en insomnio, bruxismo, extrema sudoración, pérdida del apetito y peso³⁹. Adicionalmente, se han reportado consecuencias como ansiedad, paranoia, agitación, alteraciones visuales y auditivas, comportamiento errático y agresivo, así como pensamientos suicidas y psicosis⁴⁰. A estos eventos se asocian otros elementos relevantes, como por ejemplo, una etapa denominada coloquialmente como “bajón”, que se presenta luego del consumo de este estimulante y se caracteriza por una notoria falta de energía y fatiga en sus consumidores, a lo que se debe añadir la necesidad de nuevas dosis debido a lo acotado de la presencia de la droga psicoactiva en el organismo (vida media) y su relación con el neurotransmisor dopamina⁴¹.

Casos de mayor gravedad se han reportado tanto por el consumo único de la sustancia, como por su uso concomitante con otras sustancias psicoactivas. Por ejemplo, uno de los primeros trabajos donde se confirma un resultado fatal, luego del consumo de etilfenidato, es el presentado por Kruger, J. y cols (2014), que expone el caso de un hombre de 32 años, el cual fue encontrado muerto en su departamento luego de haber consumido etilfenidato⁴². La sustancia fue detectada en muestras *post-mortem* y durante la autopsia se identificó una endocarditis de la válvula mitral, en combinación con neumonía, estos indicativos fueron relacionados a los conocidos efectos secundarios cardiovasculares (taquicardia)⁴³ que se presentan con el consumo de derivados amfetamínicos⁴⁴.

Por otra parte, el Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD) del Reino Unido, también informó de siete muertes, ocurridas entre el 2013 y 2014, por el consumo de dicha sustancia. En cinco de estos casos la sustancia se identificó directamente como causante de la muerte, mientras que en otros dos casos solo estaría relacionada con la causa de muerte⁴⁵. Adicionalmente, Parks *et*

³⁸ Schifano, F. et al (2016). Ob. Ci.

³⁹ Ho, J. et al (2015). Ethylphenidate: availability, patterns of use, and acute effects of this novel psychoactive substance. *Pharmacodynamics*. vol.71, n° 10, pp: 1185-1196.

⁴⁰ Soussan, C. y Kjellgren, A. (2015). "Chasing the high" - experiences of ethylphenidate as described on international internet forums. *Substance abuse: research and treatment*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4354466/pdf/sart-9-2015-009.pdf>

⁴¹ Schifano, F. et al (2016). Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogenics. *Expert review of clinical pharmacology*. Vol. 9, n°7, pp: 943-954.

⁴² Krueger, J. et al (2014). First detection of ethylphenidate in human fatalities after ethylphenidate intake. *Forensic Science International [en línea]*, vol. 243, pp. 126-129.

⁴³ Idem.

⁴⁴ Idem.

⁴⁵ ACMD. Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm (2015). Disponible en : https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/420983/TCDO_methylphenidate_NPS.pdf

a). (2015) llevaron a cabo una investigación durante 18 meses en Escocia, reconociendo seis muertes vinculadas a complicaciones o infecciones luego de la administración intravenosa de etilfenidato, lo que viene a confirmar los antecedentes expuestos por la ACMD⁴⁶. Finalmente, también se encontró información sobre un caso fatal asociado al consumo de etilfenidato en Alemania⁴⁷.

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015 por el SENDA, da cuenta que el consumo de estimulantes como anfetaminas, modafinilo o metilfenidato, obtuvo una prevalencia de consumo para el año 2014 de un 0,2%. La mayor prevalencia, con un 0,4%, se presentó en tramos de edad 12-18 y 19-25 años⁴⁸. La prevalencia en cuanto al consumo de alguna vez en la vida en cuanto a los estimulantes es de un 1,8%.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

La nueva sustancia psicoactiva etilfenidato, sería utilizada con el objetivo de producir las consecuencias de los psicoestimulantes, usualmente conseguida con otras sustancias, como por ejemplo: anfetamina o el análogo metilfenidato. Actualmente, metilfenidato, se encuentra en la lista I Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación internacional

El etilfenidato fue reportado en el 2011 por el Reino Unido al European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) al ser detectado en personas que habían ingerido metilfenidato más alcohol. Posteriormente, se identificó *post-mortem* en personas que la utilizaron como droga de uso recreativo, y fue reconocida como una nueva NSP.

Su comercialización se controla en varios países de Europa, como Austria, Alemania, Dinamarca, Hungría, Portugal, Suecia y Turquía. En el mes de Abril de 2015, el Reino Unido incluyó etilfenidato en el listado de drogas indebidas, junto a otras cuatro NSP basadas en metilfenidato, a saber 3,4-diclorometil-fenidato, isopropilfenidato, metilnaftidato y propilfenidato y en junio de 2015, se agregaron dos sustancias adicionales: 4-metilmetilfenidato y etilfenidato. Cuando el etilfenidato no estaba incluido en la lista de drogas indebidas del Reino Unido, estaba disponible en tiendas en línea como: “Gogaine”, “Ching”, “Nopaine”, “Bathsalts” y “Burst”⁴⁹.

4.2 Chile

⁴⁶ Parks, C., McKeown, D., Torrance, H. (2015). A review of Ethylphenidate in Deaths in East and West Scotland. Forensic science international. vol. 257, pp: 203-208.

⁴⁷ Maskell. P.D. et al (2016). Seven fatalities associated with ethylphenidate. Forensic Science International. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829338>

⁴⁸ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

⁴⁹ Avila, A. (2015). Nuevas sustancias psicotrópicas: un nuevo reto en urgencias. Urgenta- Revista Internacional de Medicina de Emergencias. Disponible en: https://www.academia.edu/16879894/Nuevas_sustancias_psicotr%C3%B3picas_un_nuevo_reto_en_urgencias

4.2.1 Control Penal

Etilfenidato no se encuentra en ninguna de las listas del Decreto Supremo N° 867, de manera que a su respecto no existe posibilidad de ejercer un control penal sobre dicha NSP.

4.2.3 Control Administrativo

Al igual que en el caso anterior, etilfenidato no figura en los listados sanitarios que permitan una fiscalización administrativa. En efecto, ni el Reglamento de Estupefacientes, como tampoco el Reglamento de Productos Psicotrópicos, contempla la NSP objeto de este reporte.

5. **Consideraciones Finales**

5.1 Seguridad Ciudadana

La sustancia etilfenidato corresponde a una nueva sustancia psicoactiva que aún no se ha detectado en territorio nacional. Sin embargo, el 2016, su análogo 4-fluoro-metilfenidato fue incautado en Chile⁵⁰. Adicionalmente, la notificaciones enviadas a UNODC en relación a su incautación en años recientes, da cuenta que el consumo de esta sustancia corresponde a un fenómeno actual⁵¹.

En adición a lo descrito, la sustancia etilfenidato posee un análogo de amplio uso terapéutico en nuestro país, el metilfenidato. Esto permitiría por ejemplo, que aquellos que comercialicen la NSP estudiada, puedan hacerlo apelando al nombre del análogo que se comercializa legalmente, exponiendo a los usuarios a efectos más potentes y potencialmente tóxicos que aquellos para los cuales podrían estar esperando. Esta situación en particular, se debe sumar a otros potenciales riesgos para la seguridad pública como son la aparición de laboratorios clandestinos, el robo de materias primas para su elaboración y otros delitos que comúnmente acompañan al narcotráfico.

5.2 Salud Pública

La sustancia etilfenidato ha sido identificada como una análogo que produce efectos similares, pero de mayor potencia, que su análogo metilfenidato. Por esta razón, se ha propuesto que sus efectos tóxicos también resultaran similares. De hecho, el uso concomitante de metilfenidato con etanol, provoca que en el organismo la sustancia estimulante sea transformada a etilfenidato. Siendo además, identificada como sustancia productora de variados efectos tóxicos agudos (ansiedad, paranoia y problemas visuales) y asociada a variadas muertes en Europa^{52 53}.

5.3 Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y

⁵⁰ Notificado al Ministerio del Interior por parte de la PDI mediante oficio 274 del 10/06/2016

⁵¹ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁵² Krueger, J. et al (2014). First detection of ethylphenidate in human fatalities after ethylphenidate intake. Forensic Science International [en línea], vol. 243, pp. 126-129.

⁵³ Parks, C., McKeown, D., Torrance, H. (2015). A review of Ethylphenidate in Deaths in East and West Scotland. Forensic science international. vol. 257, pp: 203-208.

Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley Nº 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nueva sustancia psicoactiva:

Etilfenidato o Etil-2-fenil-2-(piperidin-2-il) acetato

Grupo de expertos N°3

Grupo de NSP: Otros

Informe N° 3: Metiopropamina o N-metil-1-(tiofen-2-il)propan-2-amina

1. Antecedentes

1.1 Alcance del presente informe

La sustancia analizada en este reporte, corresponde a un psicoestimulante que posee una distribución estructural similar a los derivados anfetaminicos, pero con un anillo tiofeno en vez de uno del tipo fenilo¹. Esta NSP posee una denominación IUPAC N-metil-1-(2-tienil)-2-propanamina y es comúnmente conocida con el nombre de metiopropamina o (MPA).

La metiopropamina actúa como inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, teniendo una mayor selectividad por este último neurotransmisor². Su uso en países europeos ha resultado en casos de intoxicación aguda, confirmando un potencial de toxicidad significativo a nivel cardiovascular y gastrointestinal, además de asociarse a síntomas psicóticos³.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

La metiopropamina se sintetizó por primera vez en el año 1942, por Blicke y Burckhalter, con la intención de comparar sus propiedades farmacológicas frente a otras sustancias similares⁴. Se sugiere que su utilización con fines ilícitos comenzó luego del año 2010. Consecuentemente, en el año 2011 muestras de estas sustancia fueron incautadas por la policía Alemana⁵ y, en el año 2013, la misma sustancia ya se vinculaba a diversas fatalidades en el Reino Unido⁶.

El sistema de alerta temprana de Naciones Unidas, ha recibido notificaciones de su incautación en forma constante desde el año 2011 hasta el año 2015. A partir de esta información, es posible sostener que se trata de una sustancia consumida actualmente alrededor del mundo.

¹ World Health Organization (WHO) (2014). Methiopropamine. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-six meeting. Geneva.

² L. Iversen et al. (2012). Neurochemical Profiles of some novel psychoactive substances. European Journal Pharmacology. vol. 700, n°(1-3), pp:147-151

³ Lee H y Wood D. (2014). Acute toxicity associated with analytically confirmed recreational use of methiopropamine (1-(thiophen-2-yl)-2-methylaminopropane). Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology. vol.10, n° 3, pp:299-302

⁴ Blicke, F. y Burckhalter, J. (1942). α -Thienylaminoalkanes. Journal of the American Chemistry Society. vol. 64, n° 3, pp: 477-480.

⁵ Welter, J. et al (2013). 2-Methiopropamine, a thiophene analogue of methamphetamine: studies on its metabolism and detectability in the rat and human using GC-MS and LC-(HR)-MS techniques. Analytical and bioanalytical chemistry. vol.405, n°10, pp: 3125-3135.

⁶ Government of United Kingdom. Office for National Statistics. Deaths involving legal highs in England and Wales: between 2004 and 2013. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/articles/deathsinvolvinglegalhighsinenglandandwales/between2004and2013>.

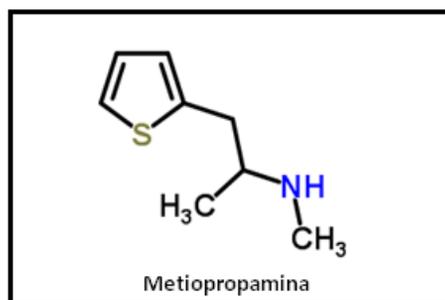


Figura N°1. Estructura química de Metiopropamina.
Extraído y modificado desde Chempider.com

1.2.2 Panorama Internacional

Según información de la UNODC, la metiopropamina fue reportada por primera vez el año 2011, desde cuatro continentes diferentes: Europa, América, Asia y Oceanía⁷. Alguno de los países que notificaron la presencia de la sustancia fueron: Holanda, Reino Unido, Finlandia, Rusia, Australia, Canadá y Japón⁸. En el Reino Unido, el Consejo Asesor sobre el Abuso de Drogas (ACMD), considerando su potencial de peligro, recomendó la incorporación de metiopropamina al control temporal de drogas en noviembre del año 2015⁹. En Suiza, por su parte, se encuentra controlada desde el año 2011 en las listas de estupefacientes, sustancias psicotrópicas, precursores y productos químicos auxiliares¹⁰.

Actualmente, en páginas de compras online como Officialbenzofury¹¹ y Research Chemicals¹², se pueden adquirir diversas sustancias psicoactivas, incluyendo la metiopropamina por un valor de 0,54 y 0,84 euros la dosis (considerando una dosis de 30 mg)¹³.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha no se han reportado incautaciones de metiopropamina en nuestro país. Sin embargo, el considerable uso y abuso de la metanfetamina, convierten a dicho análogo en una potencial NSP de abuso¹⁴.

2. **Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención**

2.1 Estructura química base

⁷ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁸ Idem.

⁹ Government of United Kingdom. New psychoactive substance banned under temporary power. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/new-psychoactive-substance-banned-under-temporary-power>

¹⁰ Confederacion Suiza. Directorios. Ordenanza del DFI en los directorios de drogas, sustancias psicotrópicas, precursores químicos y adyuvantes. Disponible en: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20101220/index.html>

¹¹ Official Benzo Fury. Methiopropamine /MPA. Disponible en: <http://www.officialbenzofury.net/products/MPA.html>

¹² Research Chemicals. Methiopropamine. Disponible en: <https://rcnetchemicals.com/methiopropamine.html>

¹³ Erowid. Methiopropamine (Dose). Disponible en: https://www.erowid.org/chemicals/methiopropamine/methiopropamine_dose.shtml

¹⁴ Rusyniak. D. (2011). Neurologic manifestations of chronic methamphetamine abuse. Neurologic clinics. Vol.29, n°3, pp: 641–655.

La metiopropamina es un producto sintético conocido también como N-metil-1-(2-tiofenil)-2-propanamina y corresponde a un análogo estructural de la metanfetamina, donde el grupo fenilo ha sido reemplazado por un grupo tiofeno¹⁵. Este grupo químico corresponde a un heterocíclico de 5 miembros, de los cuales uno es un azufre. Esta estructura ha sido propuesta como un equivalente funcional de otros grupos heterocíclicos, como pirrol y benceno. La referida similitud, sería la responsable de los efectos semejantes que se observan entre metiopropamina y metanfetamina, incidiendo en su comercialización como equivalentes¹⁶.

Si bien, no fue posible encontrar una extensa información respecto a la relación de estructura-actividad de metiopropamina, si es posible establecer ciertas características basadas en su similitud con estimulantes del tipo anfetamínico. Así por ejemplo, en relación a la liberación de neurotransmisores, se ha propuesto que moléculas con estructuras del tipo anfetamina, que se encuentren sustituidas en su amina terminal con un grupo metilo, exhibirán un aumento considerable de su potencia si se comparan con aquellas no sustituidas en dicha posición¹⁷. Esta característica estructural se encuentra presente en la NSP estudiada. Por otra parte, la presencia de un grupo metilo en el carbono alfa de la molécula, protegería a la molécula de su metabolismo, permitiendo que su acción se extienda por un período de tiempo más prolongado¹⁸. Finalmente, en la metiopropamina el anillo benceno ha sido bioisostéricamente sustituido por un anillo tiofeno, razón por la cual se espera que mantenga las propiedades estimulantes de los derivados anfetamínicos¹⁹.

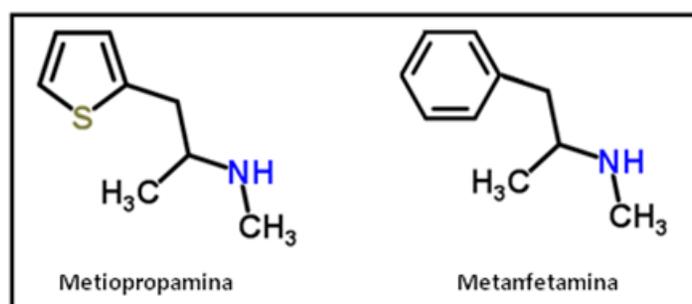


Figura N°2. Estructuras químicas de metiopropamina y metanfetamina.
Extraído y modificado desde Chempidder.com

Lo expuesto anteriormente, sugiere que las modificaciones químicas que se llevan a cabo en las NSP, no solo implican pequeños grupos químicos o en la periferia de la molécula, sino también en anillos heterociclos pertenecientes a la estructura base de la sustancia psicoactiva. Esto siempre teniendo como objetivo que su consumo lleve a efectos similares “drogas clásicas” y permitan su comercialización como tales.

¹⁵ Casale, J.F y Hays. P.A. (2011). Methiopropamine: an analytical profile. Microgram Journal. vol.8, n° 2, pp: 53-57,

¹⁶ Mishra R, et al (2011). Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review. Der Pharma Chemica. Vol.3, n°4, pp: 38-54

¹⁷Palmer, R. (2011). Structure-Activity Relationship (SAR) of the Phenethylamines: A Focus on the Basics. Disponible en: http://www.acmt.net/_Library/2011_Forensic_Stimulants/1_7_3BW_PALMER_SAR_2011.pdf

¹⁸ Nichols, DE. (1994). Medicinal chemistry and structure-activity relationships, In: Amphetamines and Its analogs:Psychopharmacology, Toxicology and Abuse. Academic Press, New York, pp:3-41.

¹⁹ Welter, J. et al (2013). 2-Methiopropamine, a thiophene analogue of methamphetamine:studies on its metabolism and detectability in the rat and human using GC-MS and LC-(HR)-MS techniques. Analytical and Bioanalytical Chemistry. vol.405, n° 10, pp: 3125-3135

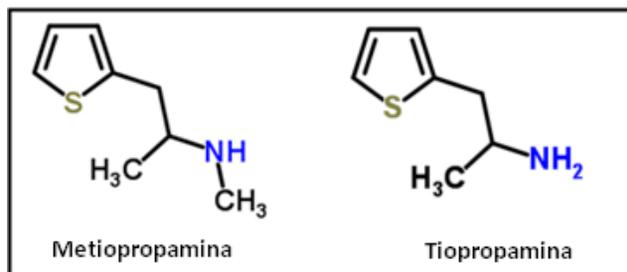


Figura N°3. Estructuras químicas de metiopropamina y tiopropamina.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

En su formato de sal (clorhidrato), metiopropamina es un polvo cristalino de color blanco. Generalmente se administra por vía nasal (esnifar) u oral, con dosis cercanas a los 5 mg cuando es inhalada y entre 10 a 50 mg cuando es consumida oralmente. Los efectos comenzarían aproximadamente 10 minutos luego de su consumo. También se ha reportado su administración por vía rectal²⁰.

2.3 Métodos de síntesis u obtención

De acuerdo al estudio de Blicke y Bursckhalter, la síntesis de MPA, consta de cuatro pasos: (a) reacción de (tiofeno-2-il) bromuro de magnesio con óxido de propileno, (b) el producto generado tiofenil-2-bromopropano se hace reaccionar con tribromuro de fósforo, (c) acto seguido, el producto obtenido se hace reaccionar con metilamina, (d) para finalmente obtener metiopropamina²¹.

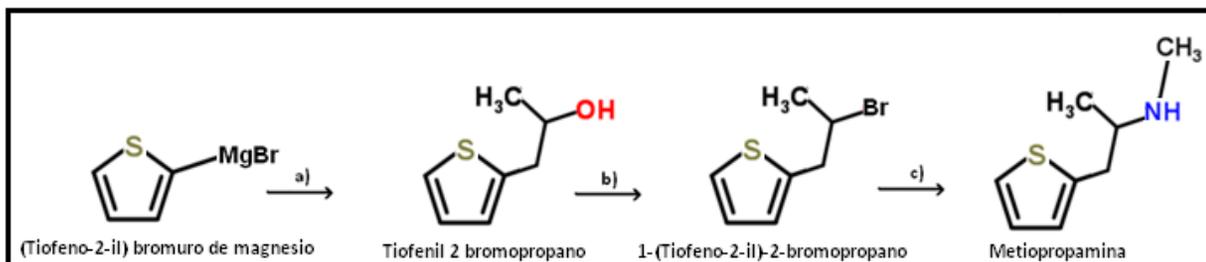


Figura N°4. Síntesis de Metiopropamina.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.4 Precusores utilizados

En el modelo de síntesis propuesto por Blicke y Bursckhalter, fue posible identificar los precursores químicos (tiofeno-2-il) bromuro de magnesio y metilamina.

2.5 Sustancias químicas esenciales

²⁰ WHO.(2014). Methiopropamine. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-six meeting. Geneva.

²¹ Casale, J.F y Hays. P.A. (2011). Methiopropamine: an analytical profile. Microgram Journal. vol.8, n° 2, pp: 53-57.

En cuanto a las sustancias químicas controladas, se pudieron identificar las siguientes en la ruta sintética expuesta anteriormente: óxido de propileno y tribromuro de fósforo.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de síntesis de la metiopropamina a partir de (tiofeno-2-il) bromuro de magnesio en nuestro país es alta, debido a que las sustancias químicas esenciales y precursores necesarios para su obtención se encuentran disponibles en nuestro país. Asimismo, las técnicas utilizadas para la síntesis, también están a libre disposición, y pueden ser conducidas por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3. **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1 Farmacología

Al tratarse de una NSP similar a la metanfetamina, se espera que los efectos farmacológicos sean similares a aquellos generados por los estimulantes del tipo anfetamínico. En efecto, estudios *in vitro* demostraron que esta sustancia actúa, principalmente, como inhibidor de la receptación de dopamina, noradrenalina y, en menor medida, de serotonina²². Otros análisis, como el conducido por Iversen *et al.* (2013), han sugerido, que la constante de afinidad de metiopropamina por los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina (DART, NET y SERT respectivamente) presenta valores similares a los que posee la anfetamina²³. Lo previamente señalado, es concordante con lo esperado en cuanto a poseer características farmacológicas similares a metanfetamina.

3.2 Efectos terapéuticos

A la fecha, la metiopropamina no tiene usos terapéuticos conocidos. Esta sustancia fue sintetizada por primera vez en el año 1942, junto a una serie de α -tienilaminoalcanos en la búsqueda de alternativas a derivados anfetamínicos estimulantes²⁴. Posterior a ello, la sustancia no fue desarrollada comercialmente.

3.3 Efectos recreativos buscados

De acuerdo a la información proporcionada por la Organización Mundial de la Salud en el año 2014, metiopropamina ejercería en sus consumidores efectos tales como estimulación, alerta, aumento de la energía y de la concentración²⁵. De forma concordante, en diversas publicaciones de foros en internet, sus consumidores habituales señalan utilizar la sustancia para obtener efectos similares a los que produce la metanfetamina²⁶.

²² WHO. (2014). Methiopropamine. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-six meeting. Geneva.

²³ L. Iversen et al. (2012). Neurochemical Profiles of some novel psychoactive substances. *European Journal Pharmacology*. vol. 700, n°(1-3), pp:147-151

²⁴ Casale, J. y Hays, P. (2011).Methiopropamine: an analytical profile. *Microgram Journal*. vol.8, n° 2, pp: 53-57

²⁵ WHO (2014). Ob.Ci.

²⁶ Lee H. y Wood D. (2014). Acute toxicity associated with analytically confirmed recreational use of methiopropamine (1-(thiophen-2-yl)-2-methylaminopropane). *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*. vol.10, n°3,pp:299-302

3.5 Efectos adversos y tóxicos identificados

En relación a esta materia, Naciones Unidas ha sugerido que estos van desde taquicardia, ansiedad y ataques de pánico, hasta vómitos, dificultades respiratorias y disfunción sexual²⁷. En foros de discusión como Erowid, sus consumidores indican efectos adversos como dolor de cabeza, temblor, mareos, problemas de micción (expeler la orina) y de erección²⁸.

Finalmente, es relevante señalar que la metiopropamina, se ha vinculado a variados casos de toxicidad con resultado de muerte en Europa. Así por ejemplo, el Reino Unido a través de “The National Programme of Substance Abuse Deaths” ha informado de 30 muertes relacionadas al consumo de metiopropamina entre los años 2012 – 2015. En 22 de estos casos la sustancia fue confirmada como causante directa de la muerte del consumidor²⁹. En este sentido, se ha postulado que sus mecanismos de toxicidad son similares a los de la metanfetamina.

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en la Población General de Chile, publicado el año 2015 por el SENDA, expone que la prevalencia de estimulantes en el año, incluyendo derivados o análogos anfetamínicos, sería de un 0,2% en la población general, y la prevalencia vinculada a consumos que se efectúan una vez en la vida fue de un 1,8%.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

La nueva sustancia psicoactiva metiopropamina, tiene por finalidad generar los efectos que producen los estimulantes, con una actividad terapéutica y recreativa similar a la metanfetamina. Esta última se encuentra bajo fiscalización administrativa, ya que está incluida en la lista II del Reglamento de Productos Psicotrópicos, contenido en el Decreto N° 405 del Ministerio de Salud. Del mismo modo, es objeto de control penal, desde que el Decreto N° 867 la considera en su artículo I.

La semejanza con la metanfetamina y otros estimulantes sujetos a control, así como la evidencia de intoxicaciones con resultados fatales, son elementos relevantes, que este grupo de expertos deberá ponderar al momento de formular la recomendación respectiva.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación Internacional

La metiopramina no se encuentra en ninguna de las listas del Convenio de 1971, aunque este Tratado si contempla a su análogo metanfetamina.

²⁷ WHO. (2014). Methiopropamine. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-six meeting. Geneva.

²⁸ Erowid. Disponible en: <https://www.erowid.org/>

²⁹ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). (2015). Methiopropamine (MPA): A review of the evidence of use and harm. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/479996/23_November_-_TCDO_Report_for_MPA.pdf

Algunos países de la Unión Europea³⁰, como Alemania y el Reino Unido han establecido la fiscalización de esta NSP³¹. En China, en el año 2015, la Food and Drug Administration (CFDA) incluyó en su reglamento de control de sustancias a la NSP metiopropamina³². En Suiza, por su parte, metiopropamina se encuentra controlada desde el año 2011³³.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país la NSP estudiada no se encuentra bajo control penal, toda vez que no se encuentra incorporada en el Reglamento de la Ley N° 20.000.

4.2.2 Control Administrativo

Tampoco es posible aplicar medidas de fiscalización, desde que la NSP estudiada no se encuentra regulada por el Reglamento de Productos Psicotrópicos.

5. **Consideraciones Finales**

5.1 Seguridad Ciudadana

La metiopropamina es un análogo de la metanfetamina y corresponde a una nueva sustancia psicoactiva que aún no se han notificado en nuestro país. Sin embargo, el 2015 fue incautado PMMA³⁴, sustancia con la que metiopropamina mantiene similitudes en cuanto a sus efectos y daría cuenta de la búsqueda de cierto sector de la población por el consumo de sustancias estimulantes diferente a las clásicas como cocaína u anfetamina.

Por otro lado, la equivalencia tanto estructural como funcional de la molécula estudiada con metanfetamina, podría hacer que las organizaciones criminales que se dedican al tráfico de esta última busque en metiopropamina una alternativa para comercializar sustancias fuera del control administrativo y penal.

5.2.1 Salud Pública

Debido a la similitud estructural de metiopropamina con otros derivados anfetamínicos, resulta patente el riesgo y afectación de la salud pública que representa esta NSP. Entre ellos, encuentra un lugar preponderante el alto grado de dependencia y adicción que puede generar, debido a su mecanismo de acción farmacológico asociado al neurotransmisor dopamina. En particular, se posee vasta información sobre la adicción ocasionada por el consumo de metanfetamina, en donde la neuroquímica y la morfología estructural del sistema nervioso de sus consumidores indican numerosas alteraciones, acreditando una relación directa con cambios funcionales en el

³⁰ Critical review report, Thirty-sixth Meeting of the Expert Committee on Drug Dependence, Geneva, 16-20 June 2014. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_23_review.pdf?ua=1

³¹ The Misuse of Drugs Act 1971 (Temporary Class Drug) (No. 3) Order 2015 <http://www.legislation.gov.uk/uk/si/2015/1929/made>

³² <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0056/130753.html>

³³ <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20101220/index.html>

³⁴ Cooperativa. PDI incautó droga nunca antes vista en Chile. Disponible en: <http://www.cooperativa.cl/noticias/pais/policial/drogas/pdi-incauto-droga-nunca-antes-vista-en-chile/2015-04-27/105156.html>

comportamiento y la cognición³⁵. Desde la perspectiva de la dependencia física o síquica de los consumidores de NSP, los riesgos para las personas se traducen en la privación o disminución de sus derechos fundamentales como su libertad o la discriminación a la que pueden verse expuestos producto de la drogadicción. En relación con lo indicado, la relativa facilidad para producir metiopropamina, puede incidir en una rápida difusión de la sustancia.

A lo indicado, deben añadirse los efectos tóxicos de esta NSP, las que, como se indican en este estudio, han causado víctimas mortales. Por último, se debe considerar que tampoco se le reconoce a esta sustancia utilidad terapéutica alguna.

5.3 Recomendación

Por los motivos descritos en el presente estudio, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior a las siguientes sustancias:

Metiopropamina o N-metil-1-(tiofen-2-il)propan-2-amina.

³⁵ The need for speed: an update on methamphetamine addiction. Alasdair M. Barr (2006). Journal List J Psychiatry Neurosci. 31(5); 2006 Sep

Grupo de expertos N°3

Grupo de NSP: Otros

Informe N° 4: Acetilfentanilo o N-[1-(2-feniletíl)-4-piperidil]-N-fenilacetamida

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

La sustancia que será analizada en el presente informe, corresponde a un analgésico del tipo opioide, que mantiene similitud estructural y funcional con el también opioide fentanilo. En concreto, se trata de la NSP denominada acetilfentanilo. Esta sustancia se identifica, de acuerdo a la International Unit of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), como N-fenil-N-[1-(2-feniletíl)-4-piperidinil] acetamida¹.

Como antecedente previo, se puede comentar que acetilfentanilo presenta efectos semejantes a aquellos conseguidos por el consumo de heroína, sin embargo estos podrían llegar a presentar una potencia entre 5 a 15 veces superior, y consecuentemente también exhibiría un potencial de abuso mayor².

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

El analgésico opioide fentanilo fue sintetizado por primera vez entre la década de los 50 y los 60³. Se introdujo al mercado como una alternativa a la morfina, pero de mayor potencia. A partir de aquella época, se incrementaron las investigaciones y la producción de análogos a la morfina, con el objeto de perfeccionar su utilidad terapéutica. Fue esta búsqueda la que llevó a la obtención de acetilfentanilo⁴.

En un principio, el acetilfentanilo fue detectado dentro de las impurezas que se obtenían durante la síntesis de fentanilo. Con posterioridad, se desarrollaron métodos más eficientes para su obtención⁵. A comienzos de la década de los 80, se había alcanzado un alto grado de conocimiento en la materia, lo que posibilitó su elaboración y comercialización clandestina⁶.

¹National Institutes of Health (NIH). PubChem. Open Chemistry Database. Acetylfentanyl. Disponible en: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Acetyl_fentanyl#section=Top

²Stogner, J. (2014) The Potential Threat of Acetyl Fentanyl: Legal Issues, Contaminated Heroin, and Acetyl Fentanyl "Disguised" as Other Opioids. *Annals of emergency medicine*. vol 64, n°6, pp:637-639

³Skulsa, A. et al (2004). Fentanyl and its analogues in the forensic laboratory. medical and analytical problems. *Problems of forensic science*. Vol.LIX, pp: 127-142. Disponible en: http://www.forensicscience.pl/component/option,com_jbook/task,view/Itemid,9/catid,26/id,159/lang,en/

⁴Idem.

⁵World Health Organization (WHO). Acetylfentanyl. Critical Review Report. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_Acetylfentanyl_CRev.pdf

⁶Lozier, M. et al (2015). Acetyl Fentanyl, a Novel Fentanyl Analog, Causes 14 Overdose Deaths in Rhode Island, March–May 2013. *Journal of Medical Toxicology*. vol. 11, pp: 208-217

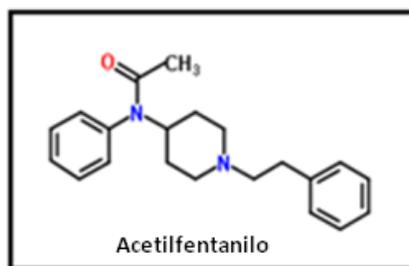


Figura N°1. Estructura química de Acetilfentanilo.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

La sustancia fue notificada por primera vez en el año 2013, a través del sistema de alerta temprana de Naciones Unidas y desde aquella fecha, las notificaciones se han efectuado de forma permanente hasta el año 2015⁷.

1.2.2 Panorama internacional

De acuerdo con lo informado por la UNODC, el acetilfentanilo fue reportado por primera vez en el año 2013, desde Canadá, Estados Unidos y Japón, a través del Sistema de Alerta Temprana de NSP. En años siguientes (2014 y 2015), se continuaron reportando incautaciones desde Canadá, Estados Unidos, Francia y el Reino Unido⁸.

Un reporte elaborado por EMCDDA el año 2015, señala a China como el principal proveedor de la sustancia hacia el mundo, mediante su elaboración en laboratorios clandestinos y posterior comercialización a través de internet⁹. En efecto, en páginas web como Spice 4 High¹⁰ o Martha Chem Store¹¹, se pueden adquirir variadas sustancias psicoactivas, incluyendo la acetilfentanilo, por un valor de entre 0,15 y 0,20 dólares la dosis (considerando una dosis de 20 mg)^{12,13}. En este sentido, resulta sorprendente la libertad que existe para disponer del acetilfentanilo, especialmente si se considera que, de acuerdo al reporte mundial de drogas del año 2015, la mayoría de las muertes asociadas al consumo de drogas, se relacionan directamente con la sobredosis de opiáceos¹⁴.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha de este reporte no se han reportado incautaciones de acetilfentanilo en nuestro país. Sin embargo, el uso y abuso de opiáceos sintéticos, además de los potenciales riesgos a la salud de los análogos de fentanilo, deben llevar a la consideración que la NSP tiene un potencial toxicológico alto^{15,16}.

⁷ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁸ UNODC. Early Warning Advisory (EWA). Ob. Ci.

⁹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). (2015). Acetyl fentanyl- EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]acetamide (acetyl fentanyl). Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-reports/acetyl-fentanyl>

¹⁰ SPICE4HIGH. Buy Acetyl fentanyl Powder. Disponible en: <http://www.spice4high.com/product/buy-acetyl-fentanyl-powder-99-pure/>

¹¹ Martha Techstore. Disponible en: <https://martha-techstore.com/research-chemicals/53-buy-acetyl-fentanyl-50g-online.html>

¹² Erowid. Acetyl fentanyl. Disponible en: <https://www.erowid.org/chemicals/acetyl-fentanyl/>

¹³ WHO. Acetyl fentanyl. Critical Review Report. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_Acetyl-fentanyl_CRev.pdf

¹⁴ UNODC. World Drug Report 2015. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf.

¹⁵ CARAS. Adictos a las drogas de pabellón. Disponible en: <http://www.caras.cl/sociedad/adictos-a-las-drogas-de-pabellon/>

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

Acetilfentanilo puede ser clasificada, químicamente, como una fenilpiperadina¹⁷. Su similitud con el análogo opioide fentanilo es considerable. De hecho, sus estructuras solo se diferencian por la presencia de un metileno (CH₂) adicional en el grupo fenilpropanamida (Figura N°2)¹⁸. Esta ligera modificación estructural, adquiere relevancia al revisar las diferencias entre la potencia farmacológica de fentanilo y acetilfentanilo.

Estructuralmente, varios elementos se han propuestos como indispensables para conseguir efectos analgésicos por parte de fentanilo y sus análogos. Algunos ejemplos de esto serían: la presencia de un grupo polar, como el carbonilo, para propiciar uniones electrostáticas mediante el grupo hidrogeno con el receptor opioide¹⁹. Adicionalmente, un anillo aromático para generar las interacciones lipofílicas con el receptor y una configuración geométrica apropiada en los sustituyentes del grupo piperidina central. Este último ejemplo, se relacionaría a la presencia del grupo metileno adicional, si se compara fentanilo con acetilfentanilo, dado que favorecería la configuración geométrica necesaria para interactuar con los receptores opioides y producir mayores efectos²⁰.

Por otra parte, acetilfentanilo, posee un átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina, que contribuye a su ionización y a formar sales que ayudarían a su solubilidad en agua. Esto último, permite que la sustancia sea fácilmente disuelta en agua y, por lo tanto, pueda ser inyectada por sus consumidores.

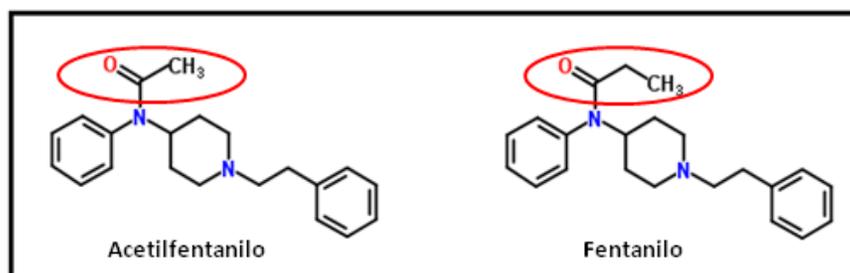


Figura N°2. Comparación de estructura química de Acetilfentanilo y Fentanilo.
Extraído y modificado desde ChempSpider.com

¹⁶ Andes Online. PDI pericia bodega de medicamentos del hospital San Camilo por muerte de paramédico. Disponible en: <http://www.losandesonline.cl/noticias/12360/01092010-pdi-pericia-bodega-de-medicamentos-del-hospital-san-camilo-por-muerte-de-paramedico.html>

¹⁷ EMCDDA (2015). Ob. Ci.

¹⁸ DEA. Acetyl fentanyl (N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamide). Disponible: http://www.dea.gov/diversion.usdoj.gov/drug_chem_info/acetylfentanyl.pdf

¹⁹ Dosen-Micovic, L. (2004). Molecular modeling of fentanyl analogs. Journal of the Serbian Chemical Society. vol.69,n°11, pp: 843-854.

²⁰ Idem.

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

La NSP acetilfentanilo puede ser encontrada en su estado de sal como un sólido o polvo de color blanco o, en menor medida, en colores como marrón claro y color rosa²¹. También ha sido incautado en forma de comprimidos, cápsulas y en líquidos.

En relación a su consumo, se han notificado varias vías: esnifada, oral, bucal, inhalación por el acto de fumar y administración por vía intravenosa²². Esta última vía representa uno de los elementos de mayor peligro para la población que se expone a su consumo, tanto por la potencial transmisión de enfermedades infectocontagiosas (ej. hepatitis B o C) como por la exposición rápida a una alta concentración de la sustancia, favoreciendo la sobredosis.

2.3 Métodos de síntesis u obtención

Se han descrito varias rutas de síntesis para este compuesto. Una de las más recientes, describe el la reacción del precursor de N-(1-(2-fenietil)-4-piperidinil) anilina con cloruro de metileno, para luego ser tratada con diisopropiletilamina y anhídrido acético. La fase orgánica obtenida es lavada y saturada con bicarbonato de sodio, para luego ser desecada sobre sulfato de sodio anhidro y evaporada a sequedad, quedando el acetilfentanilo como una capa oleosa de color amarillo²³.

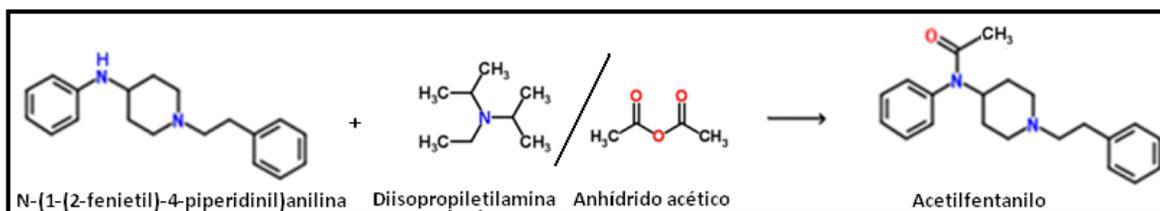


Figura N°3. Síntesis de Acetilfentanilo. Extraído y modificado desde Chempider.com

2.4 Precusores utilizados

En el modelo de síntesis presentado por Naciones Unidas en su informe sobre la sustancia acetilfentanilo, se describe la utilización de los precursores N-(1-(2-fenietil)-4-piperidinil) anilina y anhídrido acético.

2.5 Sustancias químicas esenciales

Por su parte, en el mismo reporte se menciona la utilización de variadas sustancias químicas que tendrían la calidad de sustancias químicas esenciales. Entre ellas es posible mencionar: diisopropiletilamina, cloruro de metileno, bicarbonato de sodio y sulfato de sodio anhidro.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

²¹EMCDDA (2015). Acetyl fentanyl- EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]acetamide

²²WHO. Acetyl fentanyl. Critical Review Report. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_Acetyl fentanyl_CRev.pdf

²³ Idem.

La probabilidad de síntesis de acetilfentanilo a partir de (N-(1-(2-fenietil)-4-piperidinil) anilina es alta, debido a que las sustancias químicas esenciales y precursores necesarios para la obtención se encuentran disponibles en nuestro país. Adicionalmente, las técnicas utilizadas para la síntesis de estas drogas psicoactivas se encuentran a libre disposición y pueden ser conducidas por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

El sistema opioide juega un rol significativo para el ser humano, en cuanto a la respuesta y el alivio del dolor. A grandes rasgos, esta consecuencia farmacológica se constituye por neurotransmisores (p. ej. betaendorfinas) y por tres diferentes tipos de receptores especializados: mu, delta y kappa²⁴. A través de dichos receptores puede generarse analgesia en el ser humano²⁵. La sustancia estudiada, acetilfentanilo, al igual que la morfina, es un agonista del receptor opioide μ (mu) pero con una potencia aproximadamente 80 veces superior²⁶. Por otra parte, si se compara con su análogo fentanilo, el acetilfentanilo actúa mediante mecanismos similares, pero presentando una menor potencia analgésica²⁷.

Son las similitudes en los efectos que generan luego de su consumo, lo que permite que estas NSP sean habitualmente comercializadas emulando ser otras sustancias. En particular acetilfentanilo se estaría comercializando como “heroína sintética” o “China White”^{28,29}.

Pese a que no fue posible recopilar una gran cantidad de información sobre el comportamiento de acetilfentanilo en el organismo, su similitud con fentanilo permite inferir que su accionar será similar a este análogo y otros posibles derivados. Considerando lo expuesto, se puede mencionar que este tipo de sustancias cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica, debido a su lipofilicidad, lo que las llevaría a actuar rápidamente en el Sistema Nervioso Central posterior a una administración intravenosa³⁰. Luego de ello, la sustancia es principalmente metabolizada por el hígado y eliminada por vía renal³¹. Por otra parte, es necesario destacar que este tipo de sustancias no solo se ha vinculado a la generación de analgesia, sino también a euforia, somnolencia y alteración en los estados de ánimo³².

3.2 Efectos terapéuticos

A la fecha de este reporte no se conocen usos terapéuticos. Ahora bien, su poder analgésico podría, eventualmente, utilizarse en terapias contra el dolor. Adicionalmente, investigaciones

²⁴ Holden, JE. et al (2005) The endogenous opioid system and clinical pain management. AACN clinical issues. vol.16, n°3, pp: 291:301.

²⁵ Idem.

²⁶ Lozier, M. et al (2015). Acetyl Fentanyl, a Novel Fentanyl Analog, Causes 14 Overdose Deaths in Rhode Island, March–May 2013. Journal of Medical Toxicology. vol. 11, pp: 208-217

²⁷ EMCDDA (2015). Acetylfentanyl- EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance:N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]acetamide

²⁸ Idem.

²⁹ Lozier, M. et al (2015). Ob. Ci.

³⁰ Vardanyan, R. y Hruby, V. (2014). Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. Future Medicinal Chemistry. vol.6, n°4, pp: 385-412.

³¹ Idem.

³² DEA. Acetyl fentanyl (N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacetamide). Disponible en: http://www.deadiversions.test.usdoj.gov/drug_chem_info/acetylfentanyl.pdf.

también han postulado que esta NSP sería útil en el tratamiento sobre la dependencia a la morfina, lo podría transformarse en otra posible aplicación³³.

3.3 Efectos recreativos buscados

De acuerdo a un informe elaborado por la EMCDDA (2015), los usuarios que consumen acetilfentanilo buscarían conseguir efectos similares a los que producen con el consumo de otros opioides, por ejemplo: relajación y euforia³⁴. A estos antecedentes también es posible agregar la sensación de sedación en sus consumidores. La duración aproximada de los efectos, luego de la administración de 10 mg, sería de 90 minutos³⁵.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Tal como se ha descrito anteriormente, los efectos ligados al consumo de acetilfentanilo son similares a aquellos obtenidos con otros opioides y, por tal razón, posibles de extrapolar a la NSP analizada. Por ejemplo, se ha descrito la aparición del síndrome toxicológico de opiáceos, el cual afecta principalmente a los sistemas nervioso y respiratorio, presentando como efecto característico depresión respiratoria, requiriendo en algunos casos tratamiento con un antídoto (naxolona) y ventilación mecánica³⁶. Otros efectos no deseados descritos son: motilidad gastrointestinal disminuida, miosis (contracción anormal de pupilas), náuseas y vómitos^{37 38}. Por otro lado, la dependencia física a estas sustancias se desarrollaría en pocos días de consumo³⁹. Esto último añadiría una situación adversa derivada del consumo de estas sustancias, además de los efectos perjudiciales antes descritos.

En lo referente a intoxicaciones, el acetilfentanilo ha sido vinculado a un número significativo de casos alrededor del mundo, algunos incluso con resultado de muerte. Por ejemplo, en los Estados Unidos, el año 2013, 14 intoxicaciones letales fueron asociadas al consumo de acetilfentanilo como droga de abuso⁴⁰. Desde aquella fecha, al menos otras 50 muertes se han ligado al consumo de esta sustancia en el mismo país, particularmente en los Estados de Pensilvania, Carolina del Norte y Luisiana⁴¹. Por su parte, desde países de la Unión Europea, también se han confirmado fatalidades debido al consumo de esta NSP. Por ejemplo, en Suecia entre abril y noviembre del año 2015, se reportaron 14 muertes debido al consumo de acetilfentanilo en altas dosis⁴². Concordantemente, la EMCDDA ha señalado que cuatro de sus estados miembros han reportado 32 muertes relacionadas al consumo de la sustancia estudiada en este reporte⁴³. Los principales efectos clínicos de estas intoxicaciones fueron: pérdida de

³³ WHO. Acetyl fentanyl. Critical Review Report. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_Acetyl fentanyl_CRev.pdf

³⁴ EMCDDA (2015). Acetyl fentanyl- EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance:N-phenyl-N-[1-(2-phenylethyl)piperidin-4-yl]acetamide

³⁵ Idem.

³⁶ Rogers J., Rehrer S. y Hoot R. (2016). Acetyl fentanyl: An Emerging Drug of Abuse. The Journal of emergency medicine. vol.50, n°3, pp:433-436.

³⁷ DEA. Acetyl fentanyl. Ob. Ci..

³⁸ Department of Health. United Kingdom Government. Frank. Synthetic Opioids. Disponible en:<http://www.talktofrank.com/drug/synthetic-opioids>

³⁹ Vardanyan, R. y Hruby, V. (2014). Ob. Ci.

⁴⁰ Cunningham S, Haikal N. y Kraner, J. (2015). Fatal Intoxication with Acetyl Fentanyl. Journal of Forensic Sciences. vol.61.n°1.

⁴¹ Idem.

⁴² Helander A, Bäckberg M.y Beck, O. (2016). Intoxications involving the fentanyl analogs acetyl fentanyl, 4-methoxybutyrfentanyl and furanylfentanyl: results from the Swedish STRIDA Project. Clinical Toxicology. vol.54, n°4, pp:324-332

⁴³ EMCDDA (2015). Acetyl fentanyl. Ob. Ci.

conciencia, depresión respiratoria, rabdomiólisis, falla renal, depresión respiratoria, edema cerebral y pulmonar⁴⁴.

3.5 Prevalencia de consumo

En el último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015, SENDA expone el siguiente dato: Se observa un aumento significativo en el uso de analgésicos sin receta médica, pasando de un 0,3% a un 0,6%. En donde el tramo de edad más joven, entre 19 y 25 años, obtuvo la mayor prevalencia (1,1%)⁴⁵.

En consultas adicionales efectuadas por este grupo de trabajo, SENDA informó que durante el año 2014 la prevalencia vinculada al consumo de alguna vez en la vida de analgésicos es de un 1,0%.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

La nueva sustancia psicoactiva acetilfentanilo tiene como objetivo producir los efectos depresores y relajantes, con una actividad terapéutica y recreativa similar al fentanilo. Esta última, al igual que otros opioides como morfina y codeína, se encuentran en la lista II del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación Internacional

Acetilfentanilo se encuentra controlada en la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, que la incluye en su lista I. En el año 2015, Estados Unidos, a través de la Drug Enforcement Administration (DEA), incluyó la NSP estudiada en su control temporal. Ese mismo año, China incorporó el acetilfentanilo en su reglamento de control de sustancias. Finalmente, podemos consignar que Portugal y el Reino Unido también han previsto la fiscalización de esta sustancia en sus sistemas jurídicos.

Diecisiete países a saber: Austria, Bélgica, Croacia, Dinamarca, Estonia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Noruega, Polonia, Portugal, Eslovaquia, España, Suecia y el Reino Unido, informaron que al acetilfentanilo no se le ha concedido autorización de comercialización como medicamento de uso humano.

En el mismo sentido, se ha denegado autorización para la venta de acetilfentalino como medicamento de uso veterinario. Veintidós países, adoptaron esta determinación: Austria, Bélgica, República Checa, Dinamarca, Estonia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, Letonia, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia y el Reino Unido.

4.2 Chile

⁴⁴ Idem.

⁴⁵ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

4.2.1 Control Penal

El acetilfentanilo no se encuentra en ninguna de las listas del Reglamento de la Ley N° 20.000, de manera que a su respecto no existe posibilidad de ejercer un control penal sobre dicha NSP.

4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, acetilfenidato no está contemplado en ninguna de las listas del Reglamento de Estupefacientes, de modo que tampoco existen medidas de control administrativo aplicables a la referida NSP.

5. **Consideraciones Finales**

5.1 Seguridad Ciudadana

Pese a que la NSP acetilfentanilo aún no ha sido incautada en nuestro país, existen antecedentes suficientes que demuestran los riesgos que dicha sustancia representa para la sociedad. Así, la falta de regulación normativa, puede constituir un incentivo para el establecimiento de mercados clandestinos y la aparición de asociaciones ilícitas o grupos criminales dedicados al tráfico de la NSP estudiada. Como se ha indicado en este reporte, el consumo de opioides se está transformando en una pandemia, especialmente en países como los Estados Unidos, La Federación Rusa y Australia^{46, 47}.

Su similitud estructural y funcional con el opioide fentanilo, permite aplicar los efectos de esta sustancia a los consumidores de acetilfentanilo, debiendo considerarse la posibilidad de un aumento en las acciones peligrosas (dolosas o negligentes), la utilización de espacios públicos o privados para la compraventa de la droga y un aumento en los delitos vinculados al tráfico de drogas. En este sentido, podemos señalar que el análogo fentanilo, se ha visto vinculado a hurtos o robos perpetrados directamente al arsenal terapéutico en ciertos hospitales⁴⁸.

Por último, se debe considerar la potencia de acetilfentanilo (entre 5 a 15 veces superior a la heroína), como un factor preponderante para cometer ilícitos motivados por su necesidad de consumo o con fines de lucro.

5.2 Salud Pública

Debido a la semejanza estructural de acetilfentanilo con otros opioides sintéticos, los riesgos y la afectación a la salud pública son patentes. Entre ellos, se debe considerar el alto grado de dependencia y adicción que puede generar esta NSP, factor que parece íntimamente vinculado a la potencia de acetilfentanilo. Se estima que su potencial adictivo debería ser, al menos, similar a su análogo directo, el fentanilo⁴⁹.

⁴⁶ American Society of Addiction Medicine (ASAM). Opioid Addiction 2016 Facts & Figures. Disponible en: <http://www.asam.org/docs/default-source/advocacy/opioid-addiction-disease-facts-figures.pdf>

⁴⁷ UNODC. Use of opioids in 2014 (or latest year available). Disponible en: https://www.unodc.org/wdr2016/field/1.2.5._Prevalence_opioids.pdf

⁴⁸ <http://www.biobiochile.cl/noticias/2009/12/10/pdi-aclara-robo-de-medicamentos-y-especies-en-hospital-base-de-puerto-montt.shtml>

⁴⁹ Fatal Intravenous Fentanyl Abuse Four Cases Involving Extraction of Fentanyl From Transdermal Patches. (2004). Amy M. Tharp, Am J Forensic Med Pathol 2004;25: 178–181)

En este orden de ideas, resulta indudable que la capacidad de la NSP analizada para producir dependencia física o síquica, se vería reflejada en la privación o disminución de los derechos fundamentales de las personas.

Asimismo, el presente reporte da cuenta de la amplitud de efectos adversos y tóxicos que puede causar su consumo. Entre otros, podemos indicar el síndrome toxicológico de opiáceos, motilidad gastrointestinal disminuida, náuseas y vómitos. Sus efectos toxicológicos resultan aún más decisivos: desde el año 2014 se han reportado 50 muertes asociadas a esta NSP en Estados Unidos. Al respecto, cabe recordar que los opioides sintéticos, como el acetilfentanilo, son aquellos que presentan mayores riesgos de sobredosis, debido a que usualmente las personas no conocen la sustancia que se encuentran consumiendo. Este factor aparece vinculado a la mayor potencia que poseen los opioides sintéticos, en relación con opioides semisintéticos, como la heroína⁵⁰. De esta forma, los consumidores de acetilfentanilo al requerir dosis menores para alcanzar el efecto recreativo deseado, se encuentran más expuestos a situaciones de sobredosis.

Finalmente, se debe mencionar la ausencia de usos terapéuticos de la NSP estudiada.

5.3 Recomendación

Por los motivos descritos en el presente estudio, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior a las siguientes sustancias:

Acetilfentanilo o N-[1-(2-feniletil)-4-piperidil]-N-fenilacetamida.

⁵⁰Drug policy Alliance. Fact Sheet: Fentanyl and Synthetic Opioids. Disponible en: <http://www.drugpolicy.org/sites/default/files/Synthetic-Opioids-Fact-Sheet.pdf>

Grupo de expertos N°3

Grupo de NSP: Otros

Informe N° 5: AH-7921 o Doxilam o 3,4-dicloro-N-[[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil} benzamida

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

La NSP AH-7921, corresponde a un opioide sintético que presenta características similares a otros opioides más conocidos como son la morfina, la codeína y el fentanilo. La sustancia es denominada bajo la nomenclatura IUPAC¹ como 3,4-dicloro-N-[[1-(dimetilamino) ciclohexil]metil} benzamida y coloquialmente también es conocida como Doxilam².

Diversos estudios han asociado los efectos de AH-7921 con los que producen otros opioides como la ya indicada morfina. Estos estudios, han demostrado, además, similitud en su potencial de abuso, así como su vinculación a casos de intoxicaciones con resultado de muerte^{3,4}.

Por lo señalado, entre otros motivos, se analizará la NSP AH-7921, con la finalidad de determinar la pertinencia de incorporarla o no a nuestros sistemas jurídicos de control.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

La NSP AH-7921 habría sido sintetizada por primera vez en el año 1974, en la búsqueda de alternativas terapéuticas para analgésicos opioides más conocidos, que evidenciaban complicados efectos adversos (p. ej. morfina)⁵. Incluso la sustancia fue patentada por estas propiedades en el año 1976, sin embargo, finalmente no llegó a ser comercializada⁶.

En cuanto a sus usos ilícitos, esta sustancia comenzó a ser incautada y notificada a los sistemas de alerta temprana, tanto de Naciones Unidas, como del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, en el año 2012⁷. Desde aquella fecha, se notificó anualmente hasta el año 2014⁸. Sorprendentemente, la sustancia aún puede ser adquirida en sitios web dedicados a la

¹ International Unit of Pure and Applied Chemistry

² National Institutes of Health (NIH). PUBCHEM.-Open Chemistry Database. Disponible en : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/187760>

³ Katselou, M. et al. (2015). AH-7921: The list of new psychoactive substances is expanded. Forensic Toxicology. vol 33, n°2, pp: 195-201.

⁴ Kronstrand R. et al (2014). Fatal intoxications associated with the designer opioid AH-7921. Journal of Analytical Toxicology. vol. 38, n° 8, pp:599-604

⁵ Karinen, R. et al (2014). Lethal poisonings with AH-7921 in combination with other substances. Forensic science international. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25216892>

⁶ Idem.

⁷ European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (EMCDDA). The EU Early Warning System. Disponible: <http://www.emcdda.europa.eu/themes/new-drugs/early-warning>

⁸ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

comercialización de NSP, como Martha Chem Store, a un valor de 0,66 dólares la dosis (considerando una dosis de 60 mg)⁹.

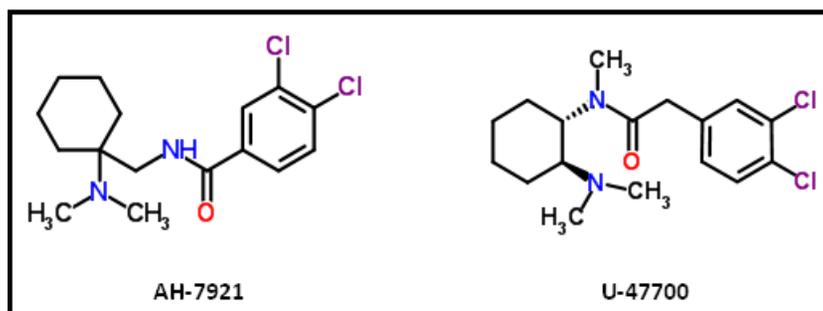


Figura N°1. Estructuras químicas de AH-7921 y el también opioide U-47700.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

1.2.2 Panorama Internacional

La NSP aquí estudiada ha sido reportada desde distintos países europeos, además de Estados Unidos, Canadá y Japón¹⁰.

El reporte sobre su procedencia, desde distintos continentes, ha llevado a ciertos países a tomar acciones para su control. Así, por ejemplo, Portugal sometió a control a AH-7921 en el año 2014¹¹. Al año siguiente, China la incluyó en su reglamento de control de sustancias estupefacientes y psicotrópicos¹².

Tal como se indicó anteriormente, la NSP estudiada se encuentra disponible a través de diversas páginas web, lo que confirma su estatus de fenómeno global¹³.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha de este reporte, no se han reportado incautaciones de AH-7921 en nuestro país. Sin embargo, ello no obsta la pertinencia de esta investigación, considerando el uso y abuso de opiáceos sintéticos y los potenciales riesgos a la salud. Estos factores convertirían al AH-7921 en una NSP con un potencial toxicológico alto¹⁴.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

⁹ Martha Techstore. <https://martha-techstore.com/research-chemicals/55-buy-ah-7921-50g-online.html>

¹⁰ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹¹ Journal Oficial de la Union Europea. Disponible en: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=OJ:JOL_2014_287_R_0007&from=PT

¹² International Narcotics Control Board (INCB). Project ION-“New ‘Non-Medical Narcotic Drugs and Psychotropic Substance Regulation’ in China. Notice N°. 7 / 2015

¹³ UNODC. New psychoactive substances: overview of trends, challenges and legal approaches. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_59/ECN72016_CRP2_V1601405.pdf

¹⁴ Katselou, M. et al. (2015). AH-7921: The list of new psychoactive substances is expanded. Forensic Toxicology. vol 33, n°2, pp: 195-201.

Al ser un opiáceo sintético, AH-7921 no tiene un origen natural. Es conocido también como 3,4-dicloro-N-[[1-(dimetilamino)ciclohexil]metil] benzamida y Doxilam. Esta sustancia no presenta similitud estructural con opiáceos “clásicos”, pese a mantener mecanismos de acción y efectos similares¹⁵.

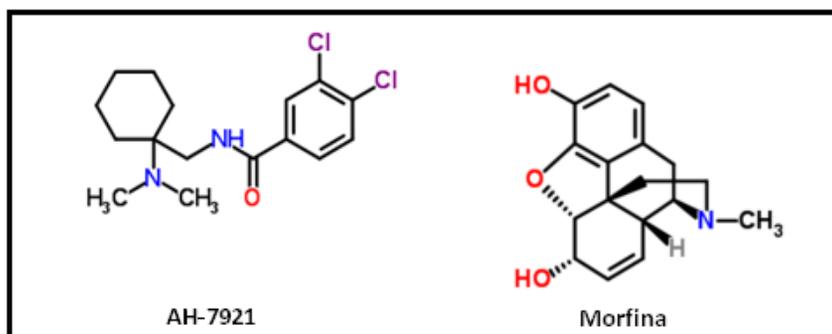


Figura N°2. Comparación estructural entre el opiáceo sintético AH-7921 y morfina. Extraído y modificado desde Chemspider.com

Concerniente a su estructura, se puede mencionar que se trata de una ciclohexilamina N-sustituida por benzamida y que esta conformación le proporcionaría una gran potencia¹⁶. Un estudio realizado por Harper (1974), comparó la potencia de esta sustancia, en relación a otros 56 análogos conformacionales, resultando ser AH-7921, el que proporcionó un mayor poder analgésico en animales¹⁷. Sobre estas bases, se ha señalado que las benzamidas halogenadas (como es el caso de AH-7921) poseen una alta actividad sobre los receptores opiáceos del sistema nervioso central, con prescindencia que no presente similitud estructural con la molécula más representativa de los opiáceos, vale decir, la morfina¹⁸.

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Esta droga se puede encontrar generalmente en forma de polvo, comprimido o cápsula. Su principal modo de consumo es por vía oral, aunque también puede ser consumida a través de los conductos nasales, por vía sublingual, rectal e intravenosa¹⁹.

2.3 Métodos de síntesis

La síntesis de AH-7921 se encuentra descrita en un informe de la Organización Mundial de la Salud del año 2014 y se basa en el trabajo de Harper *et al.* (1974)²⁰. Esta comienza con la utilización de ciclohexanona como precursor, además de clorhidrato de metilamina y cianuro de

¹⁵ Wohlfarth, A. et al (2015). Metabolic characterization of AH-7921, a synthetic opioid designer drug: in vitro metabolic stability assessment and metabolite identification, evaluation of in silico prediction, and in vivo confirmation. Drug testing and Analysis. vol 8, n°8, pp:779-7991

¹⁶ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). ACMD's recommendation on the synthetic opiate AH-7921. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/320476/RecommendationSynthetic_OpiateAH-7921.pdf

¹⁷ Harper, N., Veitch, G. y Wibberley, D. (1974). 1-(3,4-Dichlorobenzamido)dimethylamino and related compounds as potential analgesics. Journal of Medicinal Chemistry. vol. 7, pp:1188-1193.

¹⁸ Idem

¹⁹ World Health Organization (WHO). (2014). AH-7921 Critical Review Report. World Health Organization. Thirty-sixth Meeting. Geneva.

²⁰ Idem.

potasio, con los que se obtiene un alfa-aminonitrilo adecuado. Este se reduce en LiAlH₄, para formar la correspondiente amina primaria, la cual es tratada con cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en piridina para formar la NSP AH- 7921.

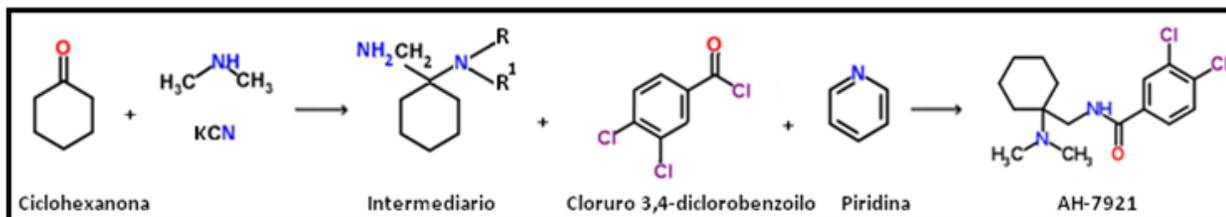


Figura N°3. Síntesis de AH-7921.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.4 Precursores utilizados

De la ruta sintética propuesta, se identificaron como sustancias precursoras, es decir que terminarían siendo parte del esqueleto molecular, las siguientes sustancias: A saber: ciclohexanona, dimetilamina y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo.

2.5 Sustancias químicas esenciales

Por su parte, como sustancias químicas esenciales fueron reconocidas: cianuro de potasio, piridina, alcohol metílico e hidruro de aluminio y litio.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de síntesis de AH-7921 a partir de ciclohexanona, dimetilamina y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en nuestro país es alta, debido a que las sustancias químicas esenciales y precursores necesarios para su obtención, se encuentran disponibles en nuestro país. Adicionalmente, las técnicas utilizadas para su síntesis son asequibles para cualquiera y el proceso puede ser conducido por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Efectos Farmacológicos

Ya hemos indicado que AH-7921 actúa de manera similar a otros opioides, siendo un agonista de los receptores μ del sistema opioide endógeno. Esto llevará a la generación de una acción antinociceptiva en aquellos que la consumen²¹. A nivel del sistema nervioso central (SNC) estas acciones se traducen en inhibición temporal, mediante su hiperpolarización del accionar de las neuronas relacionadas con la sensación del dolor. Lo expuesto limita la respuesta del consumidor frente a un estímulo de este tipo y reduciría la impresión de molestia²².

²¹ ACMD. ACMD's recommendation on the synthetic opiate AH-7921. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/320476/RecommendationSynthetic_OpiateAH-7921.pdf

²² García, C. y Martín Fontelles. (2009). Sistemas cannabinoide y opioide en los mecanismos y el control del dolor. Reumatología Clínica. vol.5, n° s2, pp:5-8. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/sistemas-cannabinoide-opioide-los-mecanismos/articulo/S1699258X09001521/>.

En este mismo sentido, se ha analizado la ventana terapéutica asociada al consumo de AH-7921, es decir, el rango de concentraciones entre las cuales no ocurrirían efectos adversos luego de su consumo. Sobre ello, se pudo determinar que este intervalo es muy pequeño, significando que la diferencia entre dosis consideradas “seguras” y aquellas asociadas a efectos adversos es muy pequeña. Adicionalmente, se pudo identificar que esta “ventana terapéutica” es similar a la que presenta el analgésico opioide prototípico morfina. Así mismo, de acuerdo con estudio de Katselou y Papoutsis (2015) realizado en animales, se demostró que su potencial de abuso asociado al consumo de AH-7921 es alto, y provocaría síndrome de abstinencia rápidamente de manera similar a la morfina²³.

3.2 Efectos terapéuticos

Como se mencionó antes, en el estudio de Brittain *et al.* (1973), se evaluaron los efectos antinociceptivos del AH-7921, lográndose determinar efectos similares en potencia a la morfina, lo que abriría su potencial utilización en terapias analgésicas²⁴. La semejanza con la morfina, también sería útil en caso de tratamiento del síndrome de abstinencia por retiro de este opioide²⁵. Es importante aclarar que lo expuesto, se basa en estudios particulares sobre el efecto del AH-7921 en animales, y no se mantiene información sobre el mismo tipo de informe en humanos.

3.3 Efectos recreativos buscados

De manera similar a lo que ocurre con otros opioides consumidos de forma recreativa, los efectos buscados por sus consumidores se asocian a estados de analgesia, relajación, euforia y alerta²⁶. Sin embargo, se debe mencionar que estos efectos son usualmente establecidos a partir de las experiencias descritas por sus consumidores en internet y no han sido confirmados mediante estudios formales en seres humanos.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Estudios conducidos en modelos animales, han demostrado que el consumo AH-7921 podría llegar a producir los siguientes efectos adversos: miosis, hipotermia, sedación, depresión respiratoria y consecuencias gastrointestinales²⁷. En general, los efectos de la NSP analizada, fueron similares a los de la morfina, pero con un menor margen de seguridad²⁸.

En cuanto a graves efectos a la salud surgidos luego del consumo de AH-7921, un reporte de la EMCDDA, publicado el año 2014, indicó que se habrían notificado 21 casos de intoxicaciones graves en países miembros de la Unión Europea asociados a AH-7921²⁹. De estos casos, cinco

²³ Katselou, M. et al. (2015). AH-7921: The list of new psychoactive substances is expanded. *Forensic Toxicology*. vol 33, n°2, pp: 195-201.

²⁴ Brittain, et al (1973). Anti-nociceptive effects in N-substituted cyclohexylmethylbenzamides. *British Journal of Pharmacology*. vol. 49, pp:158-159

²⁵ ACMD. Ob. Ci.

²⁶ Department of Health. United Kingdom Government. Frank. Synthetic Opioids. Disponible en:<http://www.talktofrank.com/drug/synthetic-opioids>

²⁷ Katselou, M. et al. (2015). Ob. Ci.

²⁸ Idem.

²⁹ EMCDDA (2014). AH-7921- EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: AH-7921 3,4-dichloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclohexyl] methyl]benzamide. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/816/AH-7921_465209.pdf

necesitaron tratamiento de urgencia en servicios de salud, mientras que quince resultaron en la muerte de sus consumidores. Estos casos ocurrieron en el Reino Unido, Suecia y Noruega. Por último, se debe indicar que el mismo 2014, se notificó la muerte de un joven en Estados Unidos por el consumo de Doxilam³⁰.

3.5 Prevalencia de consumo

Tal como se ha mencionado anteriormente, el AH-7921 corresponde farmacológicamente a un analgésico del tipo opioide. En relación a esta clasificación, SENDA, mediante El Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (2015), señaló que se ha notado un aumento significativo en el consumo de analgésicos sin receta médica, proyectando un porcentaje de consumo de 0,6%.

Dentro de este contexto, las personas entre 19 y 25 años, fueron aquellas que mostraron una mayor prevalencia de consumo durante el 2014 (1,1%)³¹. Mediante consultas adicionales de este grupo de expertos a SENDA, se conoció que, durante el mismo año, la prevalencia en cuanto al consumo de alguna vez en la vida de analgésicos sin receta, alcanzó el 1,0%.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

La finalidad de la nueva sustancia psicoactiva AH-7921, es producir los efectos depresores y relajantes, con una actividad toxicológica superior a la morfina. En el plano normativo, la morfina puede ser objeto de alguno de los delitos que señala la ley N° 20.000, desde que ella se encuentra incorporada al artículo 2° Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública.

Asimismo, el sistema jurídico administrativo establece la fiscalización de la morfina, en razón de su incorporación a la lista I del Reglamento de Estupeficientes, contenido en el Decreto N° 404, del Ministerio de Salud. Desde esta perspectiva, la semejanza que presenta AH-7921 con una sustancia sujeta a control, son antecedentes que esta comisión de expertos debe, necesariamente, estimar al momento de formular su recomendación.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación Internacional

En marzo de 2015, La Comisión de Estupeficientes, durante su 58° período de sesiones, decidió someter a fiscalización internacional, a diez nuevas sustancias psicoactivas, entre ellas el opioide sintético AH-7921. Actualmente, AH-7921 está incluido en la lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupeficientes.

En septiembre de 2014, la Unión Europea (UE) aprobó la propuesta de la Comisión Europea de prohibir cuatro NSP, entre ellas el AH-7921 (opioide sintético). Las restantes NSP puestas bajo control por dicho acto administrativo son: 25I-NBOMe, MDPV y metoxetamina³².

³⁰ Vorce, SP. et al (2014). A fatality involving AH-7921. Journal of Analytical Toxicology. vol. 38, n°4, pp: 226-230.

³¹ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

³² EMCDDA. 2015. Ob. Ci.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

El Reglamento de la Ley N° 20.000 no contempla en sus listados al AH-7921.

4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, la NSP en estudio no se incluye en ninguno de los listados del Reglamento de Estupefacientes.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

Aun cuando a la fecha de este informe, no se han reportado incautaciones de AH-7921 en nuestro país, se dispone de antecedentes suficientes para concluir dicha NSP constituye un peligro para la seguridad ciudadana. De este modo, la ausencia de regulación en nuestros sistemas jurídicos de control, constituye un incentivo para el establecimiento de un mercado ilícito de esta NSP, la realización de transacciones comerciales en lugares públicos o privados y la aparición de asociaciones ilícitas u organizaciones criminales dedicadas al tráfico de la droga en estudio.

Por otra parte, los efectos tóxicos que producen los opioides sintéticos, llevan a considerar un aumento en las acciones violentas, el abandono o degradación de los espacios públicos en los que se comercialice la droga y la comisión de delitos contra las personas o la propiedad a consecuencia del tráfico de la NSP analizada. Por último, cabe recordar que AH-7921 constituye una alternativa no regulada de la morfina, droga que se incauta constantemente por la PDI y que incluso se puede adquirir por internet³³.

5.2 Salud Pública

En el presente informe se ha establecido el potencial tóxico que presenta la sustancia AH-7921. En efecto, a la fecha de elaboración de este estudio, se ha responsabilizado a esta sustancia de haber producido, al menos, 17 muertes en Europa. Entre otros motivos, ello impulsó a incluir la NSP AH-7921, en la lista I de la Convención de 1961.

La condición necesaria de similitud con otros opioides más conocidos, como la morfina, la codeína y fentanilo, permiten establecer un alto poder adictivo de la NSP analizada, causando una rápida dependencia física o síquica en sus consumidores. En efecto, la potencia de este opioide sintético se traduce en la necesidad de requerir menores dosis para buscar los efectos recreativos buscados.

Por otra parte, la relativa sencillez para producir esta droga, determinado en alguna medida por la licitud del comercio local de los precursores químicos que demanda su proceso de preparación, puede tener como consecuencias el establecimiento de laboratorios clandestinos y la propagación descontrolada de la NSP estudiada.

³³ <http://diario.latercera.com/2014/07/18/01/contenido/pais/31-168802-9-pdi-detiene-a-mujer-que-vendia-morfina-por-internet.shtml>

Como se indica en este informe, existe una diversidad de efectos adversos y tóxicos relacionados con AH-7921, como miosis, sedación, depresión respiratoria y víctimas mortales. De hecho, de acuerdo al reporte mundial sobre drogas del 2015, serían las responsables de cerca del 40% de las muertes vinculadas al consumo de drogas³⁴.

Su eventual empleo en terapias analgésicas, no compensan los peligros que ella representa para la salud pública, debido su capacidad para generar dependencia física y síquica, graves efectos tóxicos incluyendo fallecimientos y la posibilidad de una rápida propagación de la droga.

5.3 Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nuevas sustancias psicoactivas:

AH-7921 o Doxilam o 3,4-dicloro-N-{{1-(dimetilamino)ciclohexil}metil} benzamida.

³⁴ UNODC. World Drug Report -2015. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf

Grupo de expertos N°3

Grupo de NSP: Otros

Informe N° 6: MT-45 o 1-ciclohexil-4-(1,2-difeniletíl) piperazina

1. Antecedentes

1.1 Alcance del presente informe

La sustancia que se analizará en este reporte, ha sido clasificada como un opioide sintético, a pesar de poseer la estructura química base de las piperazinas (sustancias también asociadas a efectos estimulantes)¹. Se identifica en nomenclatura IUPAC como 1-ciclohexil-4-(1,2-difeniletíl) piperazina y su nombre común es MT-45 o IC-6 (Figura N°1)².

A pesar de que su síntesis se realizó por primera vez en la década de los 70, la sustancia adquirió notoriedad cuando su consumo fue vinculado a varias muertes en países de Europa y en los Estados Unidos³. Esta sería la razón por la cual MT-45 fue analizada por variadas instituciones a nivel internacional, entre ellas la OMS y EMCDDA. En el plano normativo, dentro de las consecuencias de su análisis, se determinó su inclusión en la lista N°1 del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971⁴.

Por lo expuesto, se analizará la NSP MT-45, con la finalidad de determinar la pertinencia o no de incorporarla a nuestros sistemas jurídicos de control.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Pese a que en la actualidad la MT - 45 no tiene uso médico, fue desarrollada, como se indicó, por primera vez en los años 70, por un laboratorio farmacéutico⁵. El contexto de su elaboración, se enmarca en la búsqueda de moléculas que pudiesen constituir alternativas terapéuticas con propiedades analgésicas, que sustituyeran el uso de la morfina⁶.

¹ UNODC (2016). Effects group of NPS. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_poster_2016_EN_LORES.pdf

² Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). ACMD's recommendation on the synthetic opioid MT-45. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/374861/MT-45_final.pdf
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091064>

³ Idem.

⁴ UNODC.(2016). Inclusion of MT-45 in Schedule I of the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_59/Decision_59_2.pdf

⁵ World Health Organization (WHO). (2015). MT-45 Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-seventh Meeting. Geneva.

⁶ Helander A, Bäckberg M. y Beck,O. (2014). MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness. Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.). vo.52, n°8, pp:901-904

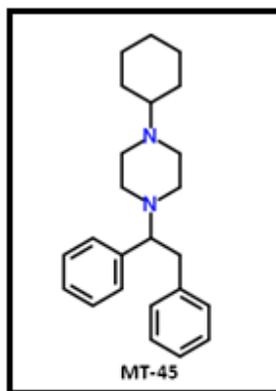


Figura N°1. Estructura química del MT-45.
Extraído y modificado desde Chempider.com

Desde la perspectiva de las primeras notificaciones, se puede proponer como fecha de aparición para la MT-45, el año 2013. Ciertamente, sobre esta fecha se mantienen antecedentes de las primeras comunicaciones, tanto al Sistema de Alerta Temprana de la Unión Europea, como para el Sistema de Información Nacional Forense de los Estados Unidos (NFLIS)^{7,8}. A partir de entonces, la NSP habría sido notificada constantemente a los sistemas de alerta, lo que evidenciaría que su consumo constituye un fenómeno actual.

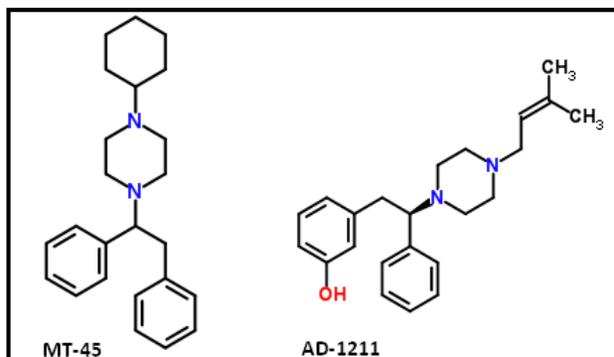


Figura N°2. Estructuras de los opiáceos sintéticos MT-45 y AD-1211.
Extraído y modificado desde Chempider.com

1.2.2 Panorama Internacional

La aparición de MT-45 se ha notificado desde diversos lugares del mundo, como Turquía, el Reino Unido, Noruega, Portugal y Grecia⁹. A esto se suman incautaciones llevadas a cabo en Estados Unidos¹⁰.

⁷ European Monitoring Centre for Drug and Drug Addiction (EMCDDA). The EU Early Warning System. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/themes/new-drugs/early-warning>

⁸ Drug Enforcement Administration. National Forensic Laboratory Information System (NFLIS). Special Report: Opiates and Related Drugs Reported in NFLIS, 2009–2014. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/nflis/spec_rpt_opioids_2014.pdf

⁹ EMCDDA. (2014). EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine ('MT-45'). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_230615_EN_TDAS14007ENN.pdf

¹⁰ NFLIS. Ob. Ci.

Por otra parte, la detección de esta sustancia en los países señalados coincide con varios casos de fatalidades que se atribuyen a su consumo, determinando a los gobiernos a adoptar políticas regulatorias para controlar las acciones realizadas con la NSP estudiada.

Con todo y a pesar de estas medidas, la comercialización de NSP través de internet y sus métodos de despacho, las pueden situar en cualquier lugar del mundo, sin necesidad de una transacción con interacción personal. Entre las páginas web de compras en línea, se puede mencionar Easy Chem¹¹, en la cual se pueden adquirir sustancias psicoactivas, incluyendo la MT-45, a un valor de 0,66 dólares la dosis (considerando una dosis de 50 mg)¹².

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha de este informe, no se han reportado incautaciones de MT-45 en nuestro país. Pese a ello, el dato no resulta, en caso alguno, determinante para el análisis de la sustancia. En efecto, el uso y abuso de opiáceos sintéticos, además de los potenciales riesgos a la salud^{13,14} convierten al MT-45 en una NSP que podría llegar a significar un peligro para la seguridad ciudadana de nuestro país y por lo mismo, amerita ser examinada.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La sustancia aquí estudiada ha sido clasificada químicamente como una piperazina bisustituida en ambos átomos de nitrógeno, tanto por un grupo ciclohexano, como por dos fenilos¹⁵. Estas sustituciones serían las responsables de limitar los posibles efectos estimulantes de esta NSP, además de potenciar sus propiedades como agonista opioide¹⁶. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual MT-45 ejercería sus efectos analgésicos, no solo se relacionaría a los receptores opioides, sino que también a otros sistemas relacionados a la transmisión del dolor¹⁷.

Las propiedades analgésicas de ciertas piperazinas sustituidas han sido objeto de diversas investigaciones. En este sentido, Nozaki *et al.* (1983) estudiaron cerca de 20 derivados bisustituidos de piperazina, notando que todos ellos mostraban efectos analgésicos del tipo morfina¹⁸. Entre los derivados analizados, MT-45 fue la sustancia que mostró mayor potencia farmacológica, equiparándose en este aspecto a la morfina. Al mismo tiempo se constató que los efectos de MT-45 eran dependientes del tipo de distribución espacial (enantiomerismo) que la molécula pudiera presentar¹⁹.

¹¹ Easychems. MT-45 HCl. Disponible:<http://www.easychems.com/products.php?mt-45>

¹² Erowid. A Few Trials (MT-45). Disponible en:<https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=103454>

¹³ EMCDDA. European Drug Report 2015. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/edr2015>

¹⁴ Idem.

¹⁵ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). ACMD's recommendation on the synthetic opioid MT-45. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/374861/MT-45_final.pdf

¹⁶ Papsun, D. et al (2016). Analysis of MT-45, a novel synthetic opioid, in human whole blood by lc–ms–ms and its identification in a drug-related death. *Journal of Analytical Toxicology*. vol.40, n°4, pp: 313-317.

¹⁷ Idem.

¹⁸ Nozaki, M. (1983). (1,2-diphenylethyl) piperazines as potent opiate-like analgesics; the unusual relationships between stereoselectivity and affinity to opioid receptor. *Life Sciences*. vol.33, pp:431-434

¹⁹ Idem.

Adicionalmente, otros estudios, como aquel conducido por Kriesel (1967), ya había sugerido propiedades analgésicas en moléculas que presentan características similares al MT-45, por ejemplo, el antipsicótico fenotiazina²⁰. En cuanto a la analgesia que producen ciertos derivados de piperazinas, ella se relacionaría al bloqueo de las señales eléctricas asociadas a la transmisión del dolor, por ejemplo mediante el bloqueo de canales de calcio en neuronas del sistema nervioso central²¹.

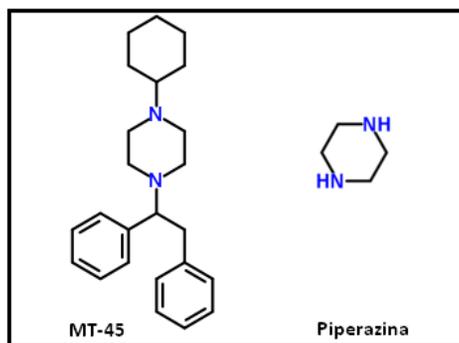


Figura N°3. Estructura química de la NSP MT - 45 e identificación de su componente central, piperazina.
Extraído y modificado desde Chempider.com

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Esta droga, cuando se prepara en formatos que facilitan su solubilidad acuosa (p. ej. clorhidrato), es normalmente encontrada como un polvo de color blanco²². Sus formas de administración pueden ser por vía oral, nasal, intravenosa y rectal. En relación a esto, se ha señalado que dosis comunes para la vía oral y nasal serían entre 25-75 mg y 15-30 mg respectivamente. Sus efectos se harían evidentes entre 15 a 60 minutos luego de la administración, dependiendo de la ruta de administración²³. De manera complementaria, información extraída desde foros asociados al consumo de estas sustancias, indicarían que en una sesión se podrían llegar a consumir 500 mg, aunque la mayoría de los usuarios reportan límites de 100mg²⁴.

2.3 Métodos de síntesis

Fuentes de información académica, han descrito diversas rutas de síntesis para la sustancia estudiada. Uno de estos métodos, señala la utilización de los precursores N,N-bis(2-cloroetil)ciclohexanamina y 1,2 difeniletilamina, para formar la molécula MT-45. En esta síntesis, ambos precursores reaccionarán para llevar a cabo una ciclación²⁵. Otra vía de síntesis, indica la reacción del precursor N,N-bis(2-cloroetil)1,2 difeniletilamina y ciclohexanamina, en una ruta

²⁰ Kriesel, D. y Gisvold, O. (1967). Synthesis of Some N, N'-Disubstituted Piperazines as Potential Analgesics. Journal of Pharmaceutical Sciences. vol.56, n°3, pp: 325-327.

²¹ Pudukulatham, Z. et al (2016). Synthesis and characterization of a disubstituted piperazine derivative with T-type channel blocking action and analgesic properties. Molecular Pain. vol.12, pp: 1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27053601>.

²² EMCDDA (2014). EMCDDA-Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine ('MT-45'). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_230615_EN_TDAS14007ENN.pdf

²³ Idem.

²⁴ Erowid. Disponible en: <https://www.erowid.org/>

²⁵ EMCDDA. (2015). Risk Assessment Report of a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine (MT-45). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/70/MT-45_Risk_Assessment_Report_485096.pdf

sintética, en la que también se aprecia la utilización de sustancias químicas esenciales como dimetilformamida (DMF), ácido clorhídrico, acetona y alcohol metílico²⁶.

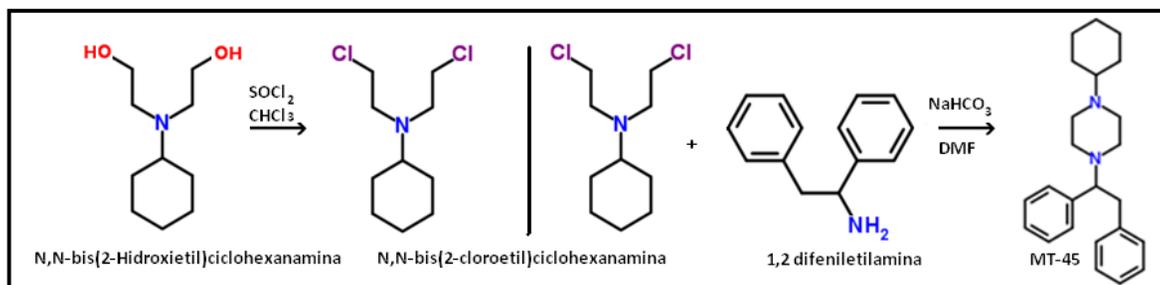


Figura N°4. Diagrama sobre la síntesis propuesta de MT-45.
Extraído y modificado desde Chemspider.com

2.4 Precusores utilizados

En la información presentada por el observatorio europeo de la droga y la toxicomanía, se detallan dos rutas sintéticas que consideran diversos precursores químicos como punto de partida para la obtención de MT-45. Los precursores identificados fueron: N,N-bis(2-cloroetil)1,2 difeniletilamina, ciclohexamina, N,N-bis(2-cloroetil)ciclohexanamina y 1,2 difeniletilamina

2.5 Sustancias químicas esenciales

Asimismo, durante la revisión de los antecedentes evaluados para la síntesis de la NSP en estudio, se pudieron identificar las siguientes reactivos que cumplirían el rol de sustancias químicas esenciales: dimetilformamida, ácido clorhídrico, acetona, alcohol metílico y etílico.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile

La probabilidad de síntesis de MT-45 en nuestro país es alta, debido a que las sustancias químicas esenciales que se requieren para su obtención, son asequibles a la población. En adición a lo señalado, tanto las técnicas utilizadas para la síntesis, como el instrumental necesario para llevarlas a cabo también se encuentran disponibles y pueden ser conducidas por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Efectos Farmacológicos

En relación a la farmacología de la sustancia analizada, MT-45 corresponde a una piperazina sintética con propiedades analgésicas del tipo opioide. La información respecto de su mecanismo de acción es limitada, pero este se basaría en la interacción, tanto a receptores opioides (μ , δ y κ)

²⁶ Goodson, L. H. y Christopher, H. (1950). Diphenylethylamines. I. The preparation of tertiary amines by the Grignard reaction. Journal of the American Chemical Society. Vol. 72, n°1, pp: 358– 362.

como receptores no opioides²⁷. Además, esta sustancia no solo actuaría como agonista de los receptores opioides, sino que, podría desempeñarse como antagonista en los mismos, participando de manera particular en los efectos analgésicos producidos²⁸.

La actividad farmacológica de la NSP MT-45, similar a la morfina, ha sido estudiada en modelos *in vitro* y animales^{29,30}. Esta indagación considera, tanto el mecanismo de acción, a través del cual ejerce sus efectos, como la potencia de los mismos³¹. En ese sentido, se ha destacado la afinidad que tendría por el receptor tipo μ , el que se relacionaría a los efectos buscados por sus consumidores, en particular la euforia. Por lo señalado, dicha afinidad tendría un rol significativo en sobredosis por el consumo de la NSP³².

Los efectos para la sustancia MT-45 serían los mismos asociados a otros opioides, es decir: analgesia, sedación y disminución en la motilidad gastrointestinal. Asimismo, los efectos adversos producidos también serían similares e incluirían depresión respiratoria, bradicardia, miosis, náuseas y vómitos³³.

Por otra parte, la vía de administración afectará de manera significativa el inicio de sus efectos. En efecto, si la sustancia es esnifada, se espera que sus efectos aparezcan luego de unos pocos minutos (15), mientras que si es administrada oralmente, sus consecuencias podrían aparecer luego de 1 hora y su duración también se extendería hasta casi 2 horas^{34 35}. En este sentido, el tiempo que toma la aparición de los efectos luego del consumo oral, es motivo de preocupación, debido a la posibilidad de reiteración en el consumo y, consecuentemente, el riesgo de sobredosis que esto traería aparejado.

3.2 Efectos terapéuticos

Las propiedades analgésicas del MT-45, fueron estudiadas en Japón los años 70, por la industria farmacéutica. Si bien se han comprobado aquellas propiedades en modelos animales, no existe información disponible respecto de su uso terapéutico en humanos³⁶.

3.3 Efectos recreativos buscados

Según un estudio que recopiló toda la información disponible sobre el uso de MT-45 en internet (científica y contenida en foros de usuarios), los efectos más reportados son euforia, sensación de

²⁷ Siddiqi S. et al. (2015). Understanding the availability, prevalence of use, desired effects, acute toxicity and dependence potential of the novel opioid MT-45. *Clinical Toxicology (Phila)*. vol.53, n° 1, pp:54-59

²⁸ Natsuka, K., Nishikawa, N. y Nakamura, H. (1999). Roles of Two Basic Nitrogen Atoms in 1-Substituted 4-(1, 2-Diphenylethyl)piperazine Derivatives in Production of Opioid Agonist and Antagonist Activities. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* vol. 47, n° 12, pp: 1790-1793.

²⁹ Nakamura, H. y Shimizu, M. (1976). Comparative study of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)-piperazine and its enantiomorphs on analgesic and other pharmacological activities in experimental animals. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. vol. 221, n°1, pp:105-121.

³⁰ EMCDDA. (2015). Risk Assessment Report of a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine (MT-45). Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/70/MT-45_Risk_Assessment_Report_485096.pdf

³¹ ACMD. ACMD's recommendation on the synthetic opioid MT-45. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/374861/MT-45_final.pdf

³² Idem.

³³ Pathan, H. y Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*. vol. 6, n°1, pp:11-16

³⁴ Helander A, Bäckberg M. y Beck, O. (2014). MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)*. vol.52, n°8, pp:901-904

³⁵ EMCDDA. (2015). Ob.Ci.

³⁶ Siddiqi S y Verney C. (2015). Ob.Ci.

sedación, de bienestar, de calor, “tranquilidad de la mente”, sentirse borracho, desorientado y relajado³⁷.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Diversos estudios han analizado las consecuencias tóxicas del consumo de MT-45. Uno de estos fue conducido por Helander *et al.* (2014), en cual se reportan varios efectos asociados al consumo de la sustancia³⁸. En particular, se destacan: pérdida del conocimiento y depresión respiratoria. En estos casos, el tratamiento con el antídoto naloxona mostró utilidad para superar la sobredosis. Los consumidores también presentaron pérdida auditiva y ototoxicidad, aunque se demostró que eran efectos adversos muy poco frecuentes³⁹. Asimismo, consecuencias clásicas generadas por el consumo de opioides recreativos son: depresión respiratoria, bradicardia, miosis, náuseas, vómitos y somnolencia⁴⁰.

En cuanto a intoxicaciones severas, varios casos han sido reportados por instituciones como EMCDDA. Por ejemplo, tan solo en Suecia, entre el año 2013 y 2014, se han notificado 18 intoxicaciones graves no fatales y 48 fatales asociadas al consumo de MT-45, tanto como única sustancia consumida como acompañando el consumo de otras sustancias psicoactivas⁴¹. En adición, también se han notificado este tipo de casos en los Estados Unidos, particularmente en los Estados de Nueva York y Pensilvania^{42,43}.

3.5 Prevalencia de consumo

No existe información respecto a la prevalencia de consumo de la NSP aquí estudiada. Para antecedentes sobre el consumo de “consumo de analgésicos sin receta”, referirse al informe sobre AH-7921 en su punto 3.5.

3.6 Similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas

La finalidad de la NSP MT-45 es producir los efectos depresores y relajantes, con una actividad toxicológica superior a la morfina⁴⁴. Actualmente, la morfina se encuentra en la lista II del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y en el Decreto N° 404, que contiene el Reglamento de Estupefacientes.

4. **Estatus Normativo**

³⁷ Idem.

³⁸ Helander A, Bäckberg M. y Beck, O. (2014). Ob.Ci.

³⁹ Helander A, Bäckberg M. y Beck, O. (2014). MT-45, a new psychoactive substance associated with hearing loss and unconsciousness. *Clinical toxicology* (Philadelphia, Pa.). vo.52, n°8, pp:901-904

⁴⁰ Department of Health. United Kingdom Government. Frank. Synthetic Opioids. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/synthetic-opioids>

⁴¹ ACMD. ACMD's recommendation on the synthetic opioid MT-45. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/374861/MT-45_final.pdf

⁴² EMCDDA. (2014). EMCDDA–Europol Joint Report on a new psychoactive substance: 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine ('MT-45'). Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-reports/MT-45>

⁴³ Papsun, D. et al (2016). Analysis of MT-45, a novel synthetic opioid, in human whole blood by LC–MS/MS and its identification in a drug-related death. *Journal of Analytical Toxicology*. vol.40, n°4, pp: 313-317.

⁴⁴ Nakamura, H. y Shimizu, M. (1976). Comparative study of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)-piperazine and its enantiomorphs on analgesic and other pharmacological activities in experimental animals. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. vol. 221, n°1, pp:105-121.

4.1 Regulación Internacional

La Convención de 1961, incorporó a MT-45 en su lista I. Asimismo, diversos países han añadido esta NSP a sus sistemas jurídicos de control. En este sentido, podemos señalar al Reino Unido (lista II de la Ley de Uso Indebido de Drogas), la República Checa (anexo N°4 del Reglamento N° 1463/2013)⁴⁵, Holanda (Ley de Productos Alimenticios)⁴⁶.

En mayo del 2016, el Gobierno de Canadá modificó el Reglamento de Productos Alimenticios y Farmacéuticos, para añadir la NSP MT-45⁴⁷.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país, MT-45 carece de control en la Ley N°20.000, por no encontrarse en las listas del Reglamento de dicho cuerpo normativo.

4.2.3 Control Administrativo

De manera semejante, la sustancia MT-45 no figura en los listados del Reglamento de Estupefacientes, contenido en el Decreto Supremo N°404.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

El MT-45 es un opioide sintético, que tiene efectos similares a los buscados por los consumidores de morfina, pero con un mayor riesgo asociado a intoxicaciones en dosis consideras normales.

Pese a que a la fecha de este informe esta NSP no ha sido incautada en nuestro país, existen antecedentes suficientes que acreditan el peligro que dicha sustancia representa para la sociedad. De este modo, la similitud de efectos con la morfina y la ausencia de control sobre la NSP analizada, actúan como incentivos para su producción en laboratorios clandestinos, su tráfico ilícito, la utilización de espacios públicos o privados para su transacción y un incremento de agresiones, acciones violentas, afectando derechos fundamentales de la ciudadanía.

Su alto potencial de uso y abuso, en comparación con otros opioides sintéticos, puede motivar la comisión de delitos en contra de las personas o sus bienes.

5.2 Salud Pública

El peligro para la salud pública de la NSP estudiada se encuentra suficientemente acreditado en razón de la semejanza con sus análogos. Así, cabe considerar la potencia que demuestra esta

⁴⁵ Naciones Unidas, Consejo Económico y Social. Comisión de Estupefacientes. "Cambios en el alcance de la fiscalización de sustancias" (2016), pp.1-16.

⁴⁶ EMCDDA. (2014). Ob. Ci.

⁴⁷ Government of Canada. Regulations Amending the Food and Drug Regulations (Parts G and J — Lefetamine, AH-7921, MT-45 and W-18) Disponible en: <http://www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2016/2016-06-01/html/sor-dors106-eng.php>

droga, en comparación con otros opioides sintéticos, para estimar su potencial adictivo, generando estado de dependencia física y química.

Por otra parte, y en razón de su alta posibilidad de síntesis existe el riesgo de que esta sustancias se propague rápidamente entre la población.

Sus efectos adversos incluyen intoxicaciones graves, habiéndose notificado, sólo entre el año 2013 y 2014, 48 fatalidades asociadas al consumo de MT-45. Por el contrario, en la actualidad no se le reconoce utilidad terapéutica alguna.

5.3 Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nueva sustancia psicoactiva:

MT-45 o 1-ciclohexil-4-(1,2-difeniletil) piperazina.