

MESA NACIONAL DE NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

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

Introducción

La oferta de drogas es un problema dinámico, lo que se refleja entre otras cosas por la aparición constante de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) y el riesgo a la salud pública y seguridad ciudadana que estas representan. Las NSP han aumentado su presencia, diversificando sus mercados y señalando nuevos desafíos para las políticas públicas que buscan enfrentar el problema mundial de las drogas.

La información disponible muestra que las incautaciones realizadas por las policías se han incrementado en los últimos años, siendo el 2014 el período con mayor número de dosis decomisadas.

A modo de ejemplo las incautaciones de NBOMes el 2013 alcanzaron las 2.245 dosis y el 2014 alcanzaron las 22.222 dosis, lo que representa un crecimiento aproximado de 1.000%.

La Subsecretaría del Interior, a través del Departamento de Sustancias Químicas Controladas de la División de Estudios, convocó a la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas, la cual se constituyó el 31 de marzo de 2015, con el objetivo de realizar un análisis interinstitucional que permita estudiar las NSP aparecidas tanto en Chile como el exterior, emitiendo un informe que determine la pertinencia (química-jurídica y política criminal) de incorporar dichas drogas a los listados nacionales.

El trabajo de la mesa se desarrolló en tres grupos de expertos, los que analizaron familias de nuevas sustancias como son los cannabinoides sintéticos, las catinonas sintéticas y las piperazinas. Sus resultados se ven reflejados en este informe final, que constituye el primero de la mesa y un avance importante para el control de estas drogas.

Finalmente, agradecer a los líderes de cada uno de los grupos y a todos los funcionarios de las instituciones participantes.

Departamento de Sustancias Químicas Controladas

Instituciones



Funcionarios participantes

Ministerio de Salud: Químico Farmacéutico del Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas, Juan Arellano Mañan. Químico Farmacéutico, Karem Castillo Arteaga. Químico Farmacéutico, Cristian Matamala.

Ministerio de Relaciones Exteriores: Abogada de la Dirección de Seguridad Internacional y Humana (DISIN) Consuelo Novoa Fernández. Analista de la DISIN, Eduardo Pool Rubio.

Fiscalía Nacional: Director (s) Unidad Especializada en Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas, Alejandro Ivelic Mancilla. Subdirectora Unidad Especializada en Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas, Lorena Rebolledo Latorre.

Instituto de Salud Pública (ISP): Jefe (S) Departamento Salud Ambiental, Iván Triviño Angulo. Perito Químico de la Sección de Análisis de Drogas, Sonia Rojas Rondón.

Servicio Médico Legal: Jefa (S) Departamento de Laboratorios, Sylvia Miranda Arismendi. Químico Farmacéutico, Adolfo Gálvez Palma. Químico Farmacéutico, Ximena Godoy Ávila. Químico Farmacéutico, Marcos Bastías Contreras. Químico Farmacéutico, Cristian Chacana Santana. Químico Farmacéutico, Eddie Vargas Mondaca.

Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA): Jefe Departamento de Estudios, Álvaro Castillo Carniglia. Asesor Departamento de Estudios, José Marín Montecinos.

Servicio Nacional de Aduanas: Departamento de Fiscalización de Drogas, Carlos Sepúlveda González. Químico Industrial de la Subdirección Técnica del Departamento Laboratorio Químico, Trinidad Maldonado Acosta. Profesional Químico, Marcela Cárdenas Águila.

Carabineros de Chile: Teniente Coronel Manuel Cifuentes Quezada del OS-7. Capitán del OS-7, Sebastián Muñoz Rojas. Sociólogo del OS7, Anton Lázaro Muller. Químico Farmacéutico de Labocar, Carla Hidalgo Figueroa.

Dirección General del Territorio Marítimo y de Marina Mercante (Directemar): Jefe División de Narcotráfico, Juan Rojas Méndez. Departamento de Inteligencia Marítima, Patricio Concha Alvear. Analista, Ricardo Arredondo Auristondo

Policía de Investigaciones de Chile: Departamento de Investigación de Sustancias Químicas Controladas DISUQ, Subcomisario Patricio Navarro Poblete. Subcomisario Gonzalo Santander.

Departamento de Sustancias Químicas Controladas (DSQC): Jefe, Sebastián Perelló Enrich. Abogado, Tomás Razazi Aylwin. Abogado, Edmundo Esbry Arteaga. Fiscalizador y Químico Farmacéutico, Luis Medel Espinoza. Fiscalizador y Químico Farmacéutico, Javier Rivera Peralta. Encargada de Comercio Exterior, Nazareth Garrao Godoy.

Índice

Introducción	2
Instituciones	3
Funcionarios participantes	4
Resumen ejecutivo	6
Grupo de Experto N° 1, Cannabinoides Sintéticos	10
NSP: AM-2201 y análogos	11
NSP: APINACA y análogos.....	25
Grupo de Experto N° 2, Catinonas Sintéticas	37
NSP : Butilona	38
NSP : Dimetilona	46
NSP : Metilona y análogos	54
NSP : Mefedrona y análogos	65
NSP : Metilendioxiprovalerona y análogos	78
Grupo de Experto N° 3, Piperazinas	90
NSP : BZP, m-CPP, TFMPP.....	91

Resumen Ejecutivo

Luego del trabajo realizado en la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas entre el 31 de marzo y el 28 de septiembre del año 2015, 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:

CATINONAS SINTETICAS		
N°	Nombre Común	Nombre IUPAC o Nombre Químico
1	Metilona	2-metilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-propanona
2	Etilona	2-etilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-propanona
3	Dimetilona	2-dimetilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-propanona
4	Butilona	2-metilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-butanona
5	Dibutilona	2-dimetilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-butanona
6	Eutilona	2-etilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-butanona
7	Pentilona	2-metilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-pentanona
8	Propilbutilona	2-propilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-butanona
9	BMDB	2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-butanona
10	BMDP	2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-propanona
11	Mefedrona	2-metilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanona

12	Metedrona	2-metilamino-1-(4-metoxifenil)-1-propanona
13	Flefedrona	2-metilamino-1-(4-fluorofenil)-1-propanona
14	Fluorometcatinona	2-metilamino-1-(3-fluorofenil)-1-propanona
15	Etilmetcatinona	2-metilamino-1-(fenil)-1-propanona
16	Dimetilmetcatinona	2-metilamino-1-(3,4-dimetilfenil)-1-propanona
17	Etilbufedrona	2-etilamino-1-(fenil)-1-butanona
18	Pentedrona	2-metilamino-1-(fenil)-1-pentanona
19	3-Metilmetcatinona	2-metilamino-1-(3-metilfenil)-1-propanona
20	Metiletcatinona	2-etilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanona
21	Bufedrona	2-metilamino-1-(fenil)-1-butanona
22	Dimetilpropion	2-dimetilamino-1-(fenil)-1-propanona
23	Etilpropion	2-etilamino-1-(fenil)-1-propanona
24	Isopentedrona	2-(metilamino)-1-fenil-2-pentanona
25	MDPV	1-(3,4-metilendioxifenil)-2-pirrolidinil-1-pentanona
26	MDMPP	1-(3,4-metilenedioxifenil)-2-metil-2-pirrolidinil-1-propanona
27	MDPPP	1-(3,4-metilendioxifenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-propanona
28	MDPBP	1-(3,4-metilendioxifenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-butanona
29	Nafirona	1-naftaleno-2-il-(2-pirrolidinil)-1-pentanona
30	Alfa PVP	1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona
CANNABINOIDES SINTETICOS		

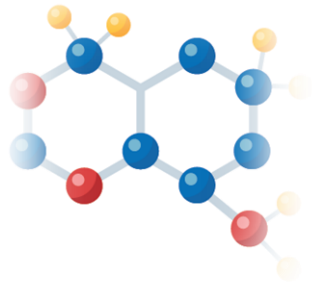
31	AM-2201	(naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il] metanona
32	MAM-2201	(4-metilnaftalen-1-il)[1-(5-fluoropentil)- 1H-indol-3-il] metanona
33	AM-2201 Indazol	(naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-il] metanona
34	AM-2201 benzimidazol	(naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il] metanona
35	JWH-122	(4-metilnaftalen-1-il) (1-pentil-1H-indol- 3-il) metanona
36	THJ-018	(naftalen-1-il) [1-pentil-1H-indazol-3-il] metanona
37	EAM- 2201	(4-etilnaftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il] metanona
38	JWH-210	(4-etilnaftalen-1-il) (1-pentil-1H-indol-3-il) metanona
39	JWH-018 cloropentil	(naftalen-1-il) [1-(5-cloropentil)-1H-indol-3-il] metanona
40	JWH-018 bromopentil	(naftalen-1-il) [1-(5-bromopentil)-1H-indol-3-il] metanona
41	APINACA	N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida
42	5F-APINACA	N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-carboxamida
43	APICA	N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol-3-carboxamida
44	STS-135	N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carboxamida
45	AB-001	N-(1-adamantil) (1-pentil-1H-indol-3-il) metanona
PIPERAZINAS		
46	BZP	(1-bencilpiperazina)
47	TFMPP	(1,3-trifluorometilfenilpiperazina)
48	m-CPP	1-(3-clorofenil) 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:

CATINONAS SINTETICAS		
N°	Nombre Común	Nombre IUPAC o Nombre Químico
49	Bupropion	1-(3-clorofenil)-2-(tertbutilamino)-1-propanona

Parte de los motivos de la anterior recomendación, están relacionados con la detección en procesos policiales de a lo menos 4 de las sustancias antes mencionadas (Butilona, Dimetilona, APINACA, mCPP). Esto, pone de manifiesto que las drogas de síntesis han llegado a nuestro país para instalarse. Las razones por las cuales han proliferado son diversas, entre otras hemos identificado: i) **Económicas:** Dosis que parten en microgramos y pocos miligramos producen efectos recreativos deseados satisfactorios en los consumidores. Menores dosis generan mayores ingresos. ii) **Mayores efectos psicoactivos:** En comparación a drogas «clásicas», las NSP pueden producir efectos psicoactivos más potentes. iii) **Resultados farmacéuticos no deseados:** Un número significativo de NSP originales se desarrollaron con un fin terapéutico, las cuales finalmente fueron descartadas por sus efectos adversos. iv) **Falta de regulación:** De las aproximadamente 600 NSP existentes a la fecha, la mayoría de ellas son drogas que no se encuentran bajo control internacional.

El esfuerzo realizado en esta mesa de trabajo nos permite tener claridad respecto a las sustancias que debieran someterse a control, además de constituir un dossier de información importante a tener en cuenta en las investigaciones criminales y posteriores procesos judiciales.



GRUPO N° 1:

CANNABINOIDES SINTÉTICOS

AM-2201, APINACA Y ANÁLOGOS

Grupo de expertos N°: 1

Grupo de NSP: Cannabinoides Sintéticos

NSP N° 1: AM – 2201 o (naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1Hindol-3-il] metanona y análogos

1. Antecedentes

1.1 Alcance

Los cannabinoides sintéticos son drogas de síntesis que buscan imitar tanto la vía de administración como los efectos psicoactivos que produce el consumo del cannabis natural. La similitud en la administración, es lograda mediante la incorporación de estas drogas a mezclas herbales, lo que permite que sean inhaladas de manera similar que el cannabis natural.

En lo particular, el siguiente reporte considera una de las sustancias más representativas de los cannabinoides sintéticos, específicamente de la clasificación naftoilindoles, a saber: la molécula (naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1Hindol-3-il] metanona. Esta sustancia también es conocida como AM-2201, JWH-2201.

Sin perjuicio de lo anterior, el análisis propuesto puede ser utilizado para el análogo metilado, (4-metilnaftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)- 1H-indol-3-il] metanona o (MAM-2201), así como también para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de cannabinoides sintéticos y cuya configuración molecular y efectos se consideren similares.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Se ha propuesto el año 2008 como la fecha de aparición para el grupo de sustancias psicoactivas “cannabinoides sintéticos”¹. Sin embargo, esta fecha solo consideraría su origen como sustancias de abuso dado que el estudio académico de ellas habría comenzado a inicios de la década de los 90². El análisis de los cannabinoides sintéticos por la comunidad científica tiene como objetivo identificar y diferenciar las propiedades farmacológicas que surgen de la interacción de este tipo de moléculas con el sistema endocannabinoide. Lo anterior, permitiría dilucidar posibles usos terapéuticos para estas sustancias. En términos concretos, al día de hoy solo el cannabinoide sintético Nabilona ha sido aprobado para usos terapéuticos, concretamente para las náuseas

¹ Lewin, et al., (2014). *Emergence and properties of spice and bath salts: A medicinal chemistry perspective*. *Life Science*. Vol.97, n°1, pp. 9-19.

² N. Uchiyama, et al. (2009). *Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. Vol. 57, n° 4, pp. 439-441.

provocadas durante el tratamiento del cáncer³. En contraste a estos usos terapéuticos, la utilización de cannabinoides sintéticos como sustancias psicoactivas solo busca imitar los efectos producidos por el consumo del cannabis natural⁴.

En relación a la sustancia AM-2201, esta fue sintetizada por primera vez por el equipo liderado por Alexander Makriyannis y Hongfeng Deng de la Universidad del Noreste en Estados Unidos y presentada mediante patente al público el año 2007⁵. Ellos obtuvieron y caracterizaron una serie de sustancias cannabinomiméticas indólicas que demostraron poseer una gran afinidad por los receptores cannabinoides CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide. Bajo estas características las sustancias se presentaban como posibles alternativas para tratamientos relacionados a los cannabinoides naturales, normalmente usados en episodios de dolor y glaucoma⁶.

En cuanto a MAM-2201, esta sustancia fue reportada por primera vez el año 2010, siendo detectada en mezclas herbales. A su vez ya en el año 2012 reemplazaba drogas comunes en Corea del Sur, como JWH-018.

1.2.2 Panorama mundial

Es posible determinar que actualmente los cannabinoides sintéticos se encuentran ampliamente distribuidos en nuestro planeta. De hecho, según información proporcionada por la oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito (UNODC) este grupo de sustancias es aquel con el mayor número de entidades identificadas y reportadas dentro de la clasificación nuevas sustancias psicoactivas (NSP)⁷.

Si bien se ha mencionado el año 2007 como la fecha donde se sintetizó por primera AM-2201 en el mercado, varias referencias académicas indican el año 2008 como la primera ocasión donde la sustancia fue detectada en mezclas herbales para usos recreativos⁸. Por su parte, UNODC a través de su sistema Early Warning Advisory on New Psicoactives Substances comenzó a recibir notificaciones sobre la presencia de esta sustancia como droga psicoactiva durante el año 2010 desde varios países como Hungría, Estados Unidos y Letonia⁹. Por su parte, MAM 2201 comenzó a

³ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). *Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile*. Acceso Agosto 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>.

⁴ Baumann, et al. (2014). *Bath Salts, Spice, and Related Designer Drugs*. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience. Vol.34, n° 46, pp. 15151-15158.

⁵ Makriyannis A, Deng H. (2007). *Cannabimimetic Indole Derivates*. US Patent No. 2080090871A10 2007.

⁶ Presley, et al, *Analysis of Synthetic Cannabinoids in Botanical Material: A Review of Analytical Methods and Findings*. (2013). Forensic science review. Vol. 25, n°1-2, pp. 27-46.

⁷ World Health Organization (WHO) (2014). *AM-2201 Critical Review Report Agenda item 4.7*, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting Geneva.

⁸ Hutter, et al, (2013). *Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM- 2201 regarding its chemistry and metabolism*. Journal of Mass Spectrometry. Vol.48, n°7, pp. 885-894.

⁹ Oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Acceso Agosto 2015. <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

ser notificada en este mismo sistema desde el año 2010 desde un número significativo de países, tales como Bulgaria, Italia, Letonia y la Federación Rusa¹⁰.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha no se han detectado la presencia de estos cannabinoides sintéticos en nuestro país. Sin embargo, UNODC ha señalado que la familia de los cannabinoides sintéticos es una de las clasificaciones de nuevas sustancias psicoactivas más reportadas desde América del Sur, a lo cual se puede sumar el estatus de Cannabis como la droga más consumida en nuestro país¹¹.

2. Clasificación Química , Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

El significativo número de sustancias clasificadas como cannabinoides sintéticos y disponibles a nivel mundial ha permitido que esta familia sea ordenada tanto por su composición química como en generaciones, dependiendo del año de aparición. Es posible suponer que la principal motivación detrás de estas generaciones es evitar los controles impuestos a las primeras generaciones mediante modificaciones químicas.

En cuanto a la estructura química del AM-2201, esta puede identificarse como un aminoalquilindol y más específicamente como un fluoropentil naftoilindole. De esta forma, la molécula del cannabinoide sintético AM-2201, al igual que otros miembros de esta familia de sustancias psicoactivas, está compuesta por cuatro zonas comunes: un núcleo, un conector, un grupo unido a través de este conector y una cadena lateral. En el caso de AM-2201, se distinguen un grupo indol, metanona, naftaleno y fluoropentil respectivamente¹². De igual manera, el análogo MAM-2201, mantiene la estructura mencionada, pero incorpora una molécula metilo en el sustituyente naftaleno¹³.

¹⁰ *Idem.*

¹¹ *Idem.*

¹² EMCDDA. *Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile*. Acceso Agosto 2015, <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>.

¹³ Hutter, *et al* (2013). *Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM- 2201 regarding its chemistry and metabolism*. Journal of Mass Spectrometry. Vol.48, n°7, pp. 885-894.

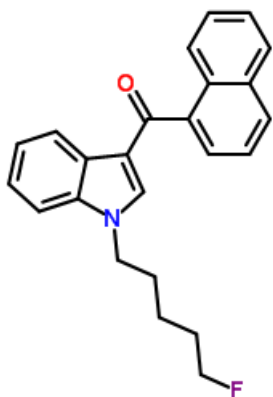


Figura 1. AM 2201 - Extraído desde Chemspider.com

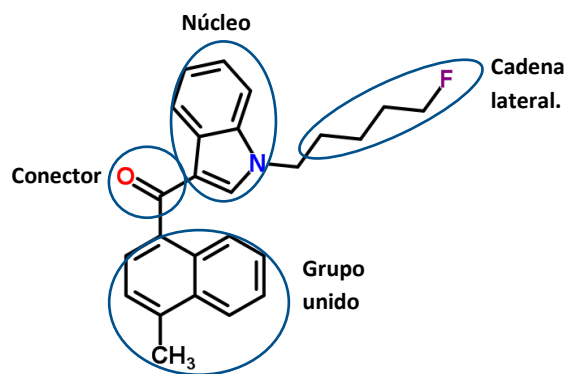


Figura 2. MAM 2201 – Extraído y modificado desde Chemspider.com

En cuanto a las características que surgen de estos respectivos grupos funcionales, se ha postulado que la cadena lateral en el carbono 3, otorgaría una importante selectividad por el receptor cannabinoide CB₁, alcanzado mayores valores, en naftoilindoles, cuando esta cadena tiene un largo de entre 4 y 6 carbonos¹⁴. Adicionalmente, la potencia de esta droga puede aumentar hasta 40 veces en comparación con la molécula modelo JWH-018 cuando esta cadena lateral se encuentra sustituida por un grupo halógeno, como es el caso de la AM – 2201.

Por otro lado, la presencia del grupo naftoil en este tipo de molécula se relaciona con el modo de enlace con los receptores cannabinoides. Por lo anterior, ciertas sustituciones en este grupo pueden llevar a un impedimento estérico y la no consecución de efectos cannabinomiméticos¹⁵. Sin embargo, se ha establecido que las sustituciones metilo y etilo en el carbono N° 4 de la molécula naftaleno (considerando la unión al grupo conector como carbono N° 1) no se traducen en una modificación en la actividad cannabimimética cómo es posible notar en la comparación entre MAM-2201 y la molécula modelo JWH-018¹⁶.

Adicionalmente, existen otros cannabinoides sintéticos que mantienen similitudes estructurales y funcionales con AM-2201 y MAM – 2201, permitiendo sugerir equivalencia tanto en los efectos que producen, como en los riesgos los que se ven expuestos sus consumidores. Dentro de este grupo se puede mencionar: JWH-122, AM-2201 Indazol, AM-2201 Benzimidazol, THJ-018, EAM-2201, JWH 210, JWH-018 cloropentil, JWH-018 bromopentil. La similitud propuesta se basa principalmente en la presencia de los grupos funcionales metanona, naftaleno y cadena lateral pentil (fluorada o no). Por otro lado, así como existen similitudes, también se observan diferencias estructurales, por ejemplo: respecto al núcleo en AM-2201 Indazol, diferentes halogenaciones y diferentes sustituyentes en el grupo naftaleno (metil, etil o sin sustituyente).

¹⁴ 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.

¹⁵ *Idem*.

¹⁶ Wiley et al. *Moving around the molecule: Relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids*. *Life Science*. Vol. 27, n° 97(1), pp. 55-63.

Esta diferencia, no se consideró esencial como para descartar alguna de las sustancias propuestas en el informe. Lo anterior, debido a que algunos estudios, como el llevado a cabo por Banister, *et al* (2015), han señalado que los cannabinoides sintéticos, similares en estructura y con solo la diferencia en el núcleo (indol/indazol), muestran ser agonistas altamente eficaces de los receptores cannabinoides y mostraban efectos similares¹⁷. De manera similar, una publicación por parte de Wiley *et al* (2014) señala que la variación sustituyente en el grupo naftaleno, no producen una importante modificación en la actividad cannabinomimética, como tampoco lo hacen las diferentes halogenaciones en la cadena lateral pentilo¹⁸.

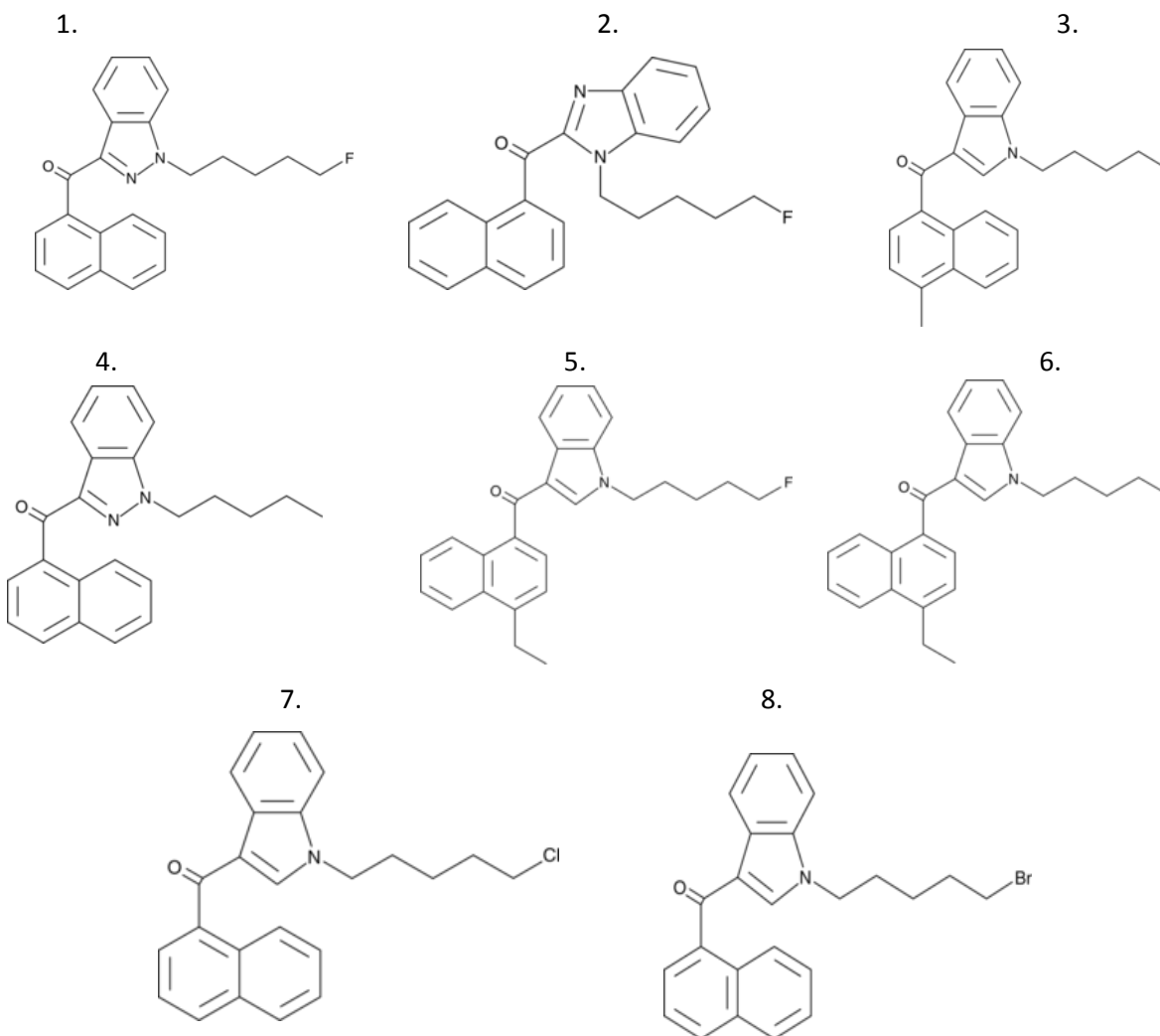


Figura 3. 1. AM 2201 Indazol, 2. AM-2201 benzimidazol, 3. JWH-122, 4. THJ-018, 5. EAM- 2201, 6. JWH-210, 7. JWH-018 cloropentil, 8. JWH-018 bromopentil - Extraído desde caymanchem.com.

¹⁷ Banister, D, *et al* (2015). *Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA AND 5F-ADBICA*. *ACS Chemical Neuroscience*. Vol.6, n° 9, pp, 1546-1559.

¹⁸ Wiley *et al*. *Moving around the molecule: Relationship between chemical structure and in vivo activity of synthetic cannabinoids*. *Life Science*. Vol. 27, n° 97(1), pp. 55-63.

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Los cannabinoides sintéticos son sustancias usualmente administradas mediante el acto de fumar, a través de cigarrillos o pipas de agua. Dentro de las características que permiten esta utilización se encuentra el hecho que son usualmente termoresistentes, por lo que no se descomponen a altas temperaturas. En adición, también son lipofílicas lo que permite alcanzar rápidamente *peaks* de concentración. A pesar de ser mayoritariamente fumados, también ha sido documentado su consumo en tabletas, capsulas y polvos¹⁹.

2.3 Métodos de síntesis u obtención

El método descrito por el equipo de Alexander Makriyannis y Hongfeng Deng en la síntesis de AM-2201, establece la utilización de un Indol tratado con cloruro de carbonilnaftaleno, utilizando como insumos de la reacción éter etílico en ácido acético, bromuro de metilmagnesio y cloruro de amonio.

Posterior a esta primera etapa, el producto obtenido (naftalen-1-il)(1H-Indol-3-il) metanona es lavado y recristalizado. Además, este cristal es adicionado a una suspensión de hidruro de sodio en dimetilformamida, para luego adherir 5-bromopentilacetato para conseguir una N-alquilación.

Finalmente, la adhesión de flúor en la cadena lateral pentilo es realizada por la utilización de dietilaminosulfuro y diclorometano.

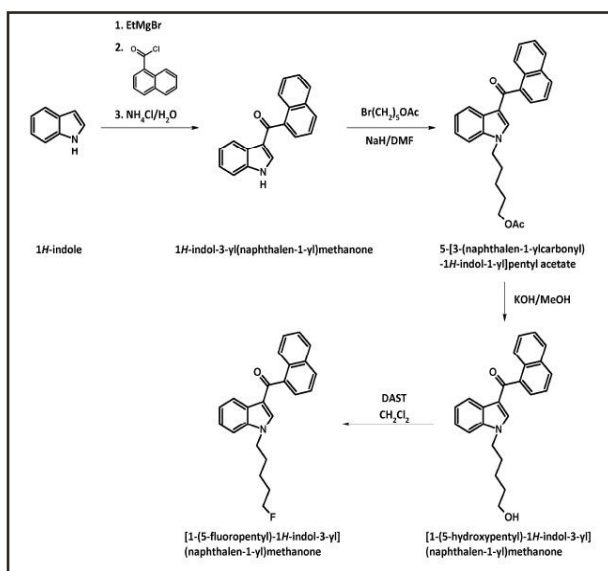


Figura 4. Extraído y modificado desde referencia N°20.

¹⁹ Tain y Fantegrossi. (2014). *Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. Current Addiction*. Vol.1, n°2, pp. 129 – 136.

2.4 Precusores utilizados

En la síntesis presentada, un anillo Indol es utilizado como precursor de la droga. A este también se agrega un cloruro de carbonilnaftaleno. Finalmente, el esqueleto de la droga se completa con la incorporación de la cadena alquílica secundaria, mediante la utilización en Bromopentilacetato²⁰.

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 se puede nombrar: cloruro de amonio, bromuro de etilmagnesio, hidruro de sodio, dimetilformamida, diclorometano y trifluoruro de dietilaminosulfuro.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile (presencia de precursores y sustancias químicas esenciales en ámbito industrial chileno).

La probabilidad de que este tipo de cannabinoides sintéticos se sintetice en nuestro país 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 también se encuentran disponibles y pueden ser conducidas por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Estado del arte (enfoque farmacológico, referencias bibliográficas)

Tanto AM – 2201 como MAM – 2201 (y las restantes sustancias mencionadas en el ítem 2.1) son agonistas sintéticos de los receptores cannabinoides. Estos receptores, CB1 y CB2, fueron estudiados e identificados en la década de los 80 y conforman, juntos con los endocannabinoides, el sistema endocannabinoide²¹. Este sistema, se encuentra relacionado a variados efectos en nuestro organismo desde estados de ánimo y desordenes ansiosos hasta desordenes de movimiento como la enfermedad de Parkinson y Huntington²².

Tal y como se ha mencionado anteriormente, los cannabinoides sintéticos son estudiados por la comunidad científica con la intención de utilizar los efectos de estas sustancias con fines terapéuticos. En el caso de AM-2201, este muestra similar afinidad que JWH-018 (cannabinoide sintético controlado en nuestra legislación), respecto al cual solo se diferencia en la terminación

²⁰ World Health Organization (WHO) (2014). *AM-2201 Critical Review Report Agenda item 4.7*, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting Geneva.

²¹ Heather. (2001). *Pharmacology and effects of cannabis: a brief review*. The British Journal of Psychiatry. Vol.178, n° 2, pp. 101-106.

²² Pacher, P. (2006). The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*. Vol. 58, n° 3, pp.389-462.

de la cadena alquílica lateral. Adicionalmente, presenta una completa actividad agonista a los receptores cannabinoide CB1²³. Este receptor se encuentra expresado en neuronas cerebrales, en neuronas de la médula espinal y en el sistema nervioso periférico. Lo anterior, da cuenta de la importancia de este sistema en el control motor, el procesamiento de la memoria, la modulación del dolor y los efectos sobre la psique²⁴.

Para AM-2201, la principal vía de administración es la inhalación, ya sea fumando o utilizando un vaporizador. La European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), sugiere que 250 mg se considera una dosis liviana, 500-1.000 mg una dosis moderada, 1,2 mg una dosis fuerte y que 3 mg puede llegar a causar alucinaciones y ansiedad extrema²⁵.

En lo general se propone que, a raíz de estudios *in vitro*, los efectos producidos por los cannabinoides sintéticos se relacionan con la inhibición de la neurotransmisión y la internalización de los receptores CB1, lo que puede llevar a una disminución en total de ellos e inhibir próximas señales²⁶.

A pesar de no existir publicaciones respecto a la farmacodinamia *in vivo* de AM-2201, es en base a la literatura científica que se hace posible inferir que posee mayor afinidad de unión hacia los receptores cannabinoides CB1 y CB2 en comparación con Δ^9 (THC) y puede producir efectos canabimiméticos en dosis más bajas que las dosis de Δ^9 THC (mayor potencia). A través de ensayos *in vitro* y observaciones clínicas, también se ha observado que AM-2201 muestra un comportamiento y efectos típicos de los agonistas de CB1, tales como: sedación, disfunción cognitiva, taquicardia, hipotensión postural, sequedad de boca, ataxia, inmunosupresión y efectos psicotrópicos²⁷.

Una pronunciada diferencia del AM-2201 con respecto al Δ^9 THC, es la producción de metabolitos potencialmente activos a través de su metabolización en el organismo. Por ejemplo, se ha sugerido que sólo uno de los principales metabolitos de Δ^9 THC es psicoactivo mientras que varios metabolitos del AM -2201 conservan alta afinidad del receptor CB1. Por ejemplo, el metabolito glucuronizado JWH-018 N- (5-OH-pentilo) conserva la afinidad de unión hacia el receptor CB1 y la actividad como un antagonista neutral²⁸.

La concentración sérica v/s tiempo de AM-2201, así como las concentraciones de los distintos metabolitos de AM-2201 detectados en muestras de suero y de orina después de la ingestión oral de 5 mg de AM-2201 por un voluntario fueron publicadas por Hutter, *et al* (2013). En este estudio,

²³ Hutter, *et al*, (2013). *Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM- 2201 regarding its chemistry and metabolism*. Journal of Mass Spectrometry. Vol.48, n°7, pp. 885-894.

²⁴ Grotenhermen, F. (2002). Effects of cannabis and the cannabinoids. *Cannabis and cannabinoids: Pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. New York: Haworth Press.

²⁵ EMCDDA. *Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile*. Acceso Agosto 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>.

²⁶ Lewin, *et al*. (2014). *Emergence and properties of spice and bath salts: A medicinal chemistry perspective*. Life Science. Vol.97, n°1, pp. 9-19.

²⁷ World Health Organization (WHO) (2014). *AM-2201 Critical Review Report Agenda item 4.7*, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting Geneva.

²⁸ *Idem*.

se detectó una concentración sérica máxima de 0,56 ng/ml en la muestra tomada 1h 35 min después de la ingesta. Adicionalmente, AM-2201 pudo detectarse durante los próximos 5 días desde el experimento, lo que indica una vida media de eliminación considerable, que puede influir en los efectos y la duración de ellos en los consumidores²⁹.

3.2 Efectos terapéuticos

El cannabinoide sintético AM-2201 no posee usos terapéuticos conocidos³⁰.

3.3 Efectos Recreativos buscados

El análisis de experiencias recopiladas y casos clínicos conocidos han permitido señalar que luego del consumo de AM-2201, MAM 2201 y las restantes sustancias mencionadas en la sección 2.1, los efectos en los usuarios son altamente variables^{31,32}. Dentro de los efectos descritos más comunes, es posible nombrar: euforia y la sensación de estar “pegado” en cualquier evento que llame la atención. A estas descripciones es posible sumar aquellas clásicas mencionadas para agonistas de receptores CB1, tales como efectos ansiolíticos, sedación y somnolencia³³.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Una de las principales diferencias entre el cannabis natural y los cannabinoides sintéticos mencionados en este documento, es la mayor toxicidad comparativa que ellos pueden presentar. Debido a la acción de agonista completo sobre el receptor CB1 y su alta potencia, los efectos secundarios pueden llegar a ser potencialmente mortales. Esto se ve agravado por el hecho de que la dosificación es muy difícil de calcular debido a la variabilidad de contenido diferentes productos, e incluso dentro de un mismo paquete del producto.

En relación a los efectos tóxicos, se puede señalar que estos son variados y significantes. Por ejemplo, de acuerdo un trabajo conducido por Castaneto *et. al* (2014), éstos se relacionan generalmente a pacientes entre 13-59 años y presentan una variada sintomatología que comprende tanto efectos psicoactivos como signos físicos. Ejemplos de los primeros son: agitación, confusión, deterioro cognitivo y psicosis, mientras que de los segundos se pueden señalar: pupilas dilatadas, náuseas, vómitos, hipertensión, taquicardia, dolor de pecho, sudoración extrema y contracciones musculares³⁴.

En cuanto a su toxicidad crónica, hasta el momento no hay datos publicados en la literatura sobre la toxicidad de AM-2201 u otra de las sustancias presentes en el reporte, sin embargo, se ha de

²⁹ Hutter, *et al.* (2013). *Characteristics of the designer drug and synthetic cannabinoid receptor agonist AM- 2201 regarding its chemistry and metabolism. Journal of Mass Spectrometry.* Vol.48, n°7, pp. 885-894.

³⁰ World Health Organization (WHO) (2014). *AM-2201 Critical Review Report Agenda item 4.7*, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting Geneva.

³¹ <https://www.erowid.org/>

³² <https://drugs-forum.com/index.php>

³³ EMCDDA. Cannabis drug profile. Acceso Agosto 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>

³⁴ Castaneto *et. al.* (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics and clinical implications. *Drug and alcohol dependence.* Vol. 144, pp: 12-41.

señalar que el sistema endocannabinoide está presente desde la concepción en el desarrollo del sistema nervioso central del individuo y que el THC, así como también otros canabimiméticos, interfieren con el sistema endocannabinoide para causar anencefalia y deficiencias neuroconductuales en la descendencia. No se sabe si AM-2201 atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, en base a sus propiedades fisicoquímicas, se puede suponer que podría alcanzar los tejidos fetales a través de la placenta²⁶. A lo anterior, se debe sumar que el grupo de sustancias presentadas en este informe poseen en su estructura sustituyente naftaleno, sobre el cual se conoce posee un potencial cancerígeno. De igual forma AM-2201, MAM 2201, THJ-2201, EAM 2201 llevan un átomo de flúor en la posición 5 de la cadena lateral de alquilo, que está sujeto a la transformación metabólica y da lugar a la preocupación adicional con respecto a la toxicidad potencial³⁵.

Respecto a las fatalidades vinculadas a la familia de los cannabinoides sintéticos, es posible observar que en un gran número involucra sustancias mencionadas en el presente informe, específicamente MA-2201 y MAM- 2201, lo que da cuenta del peligro que involucra su consumo. Hasta el momento existen al menos tres casos fatales que han sido publicados, en el cual AM-2201 pudo ser detectado en muestra sanguínea post-mortem³⁶. Mientras que otros 4 casos se encuentran relacionados con MAM-2201.³⁷

3.5 Prevalencia de consumo

Si bien la prevalencia de consumo de AM-2201 y los restantes cannabinoides sintéticos considerados en el presente informe, no ha sido estudiada individualmente, es posible señalar datos para la familia de cannabinoides sintéticos en general y resultan útiles para entender el uso de esta sustancia. Los mayores antecedentes obtenidos provienen desde encuestas realizadas en el Reino Unido, Alemania y Estados Unidos de América. Una de estas encuestas llevada a cabo por el gobierno del Reino Unido durante los años 2010- 2011, indicó que el 0,2 % de aquellos con edades entre 16-59 años declaraban haber consumido Spice y otros cannabinoides sintéticos. Adicionalmente, otro sondeo llevado a cabo en Alemania en el año 2009 entre 8.030 personas con edades entre 18-64 años, mostró que el consumo llegaba a 0.8%. Finalmente, otros estudios conducidos sobre sub-poblaciones en Estados Unidos de América sugirieron que estudiantes y jóvenes en general, fueron aquellos que mostraron un mayor consumo de cannabinoides sintéticos³⁸.

En relación a nuestro país, el estudio nacional de drogas en población general 2014, mostro que 52.718 personas consumieron “marihuana sintética”, representando el 0.54% de la población estudiada³⁹.

³⁵ World Health Organization (WHO) (2014). *AM-2201 Critical Review Report Agenda item 4.7*, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting Geneva.

³⁶ *Idem*.

³⁷ *Idem*.

³⁸ Dargan,P. (2013). *Novel Psychoactive Substances*. London: Academic Press.

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.

3.6 Análisis (similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas)

Tanto AM-2201 como MAM- 2201, así como las demás sustancias identificadas en este reporte (en el ítem 2.1), tienen como objetivo simular los efectos que produce el ^{Δ, 9} THC en el organismo. Actualmente, esta sustancia se encuentra controlada por la presencia de cannabis y sus resinas en el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior. Es la semejanza a sustancias actualmente controladas, por ejemplo el cannabinoide sintético JWH-018, y la presencia en casos de intoxicaciones con resultante de muerte, lo que determina que los cannabinoides sintéticos propuestos en este reporte, sean incluidos entre las sustancias que requieren control.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

Tanto en Estados Unidos como en países de Europa, AM - 2201 y MAM - 2201 son consideradas sustancias controladas o ilegales, toda vez que presenta importantes efectos a la salud del potencial consumidor y no se han identificado usos positivos (médicos o industriales) de ningún tipo⁴⁰. En Estados Unidos, la droga está presente en la lista de sustancias controladas de la DEA⁴¹, en condición de no consumible por seres humanos de acuerdo con la lista I del Acta de Sustancias Controladas⁴².

En el caso Europeo, las sustancias son monitoreadas a través del Sistema Europeo de Alerta Temprana (EWS) y se han producido decomisos en todos los países miembros de la UE. El primer decomiso tuvo lugar en el año 2010 en Letonia y Bélgica⁴³. El hecho de que no haya detenidos por este concepto en Holanda⁴⁴, sumado a la discusión académica respecto de estas sustancias, puede sugerir que aún no existe consenso en definir o clasificarla como droga “dura” o “blanda”.

Por otro lado, Durante la 58° sesión de la Comisión de Estupefacientes celebrada entre el 9 y el 17 de marzo de 2015, se decidió incorporar a los cannabinoides sintéticos JWH-018 y AM-2201 al listado II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, conforme a las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud⁴⁵. Las sustancias mencionadas en el presente informe mantienen una clara relación estructural con los cannabinoides incorporados y también se relacionan con los efectos sobre el organismo. Como en general ocurre con el fenómeno de las

⁴⁰ World Health Organization (2014). *AM – 2201 Critical Review Report*.p. 22

⁴¹ DEA (2015). *Controlles Substances – Alphabetical Order* –. P. 4

⁴² Congreso de los Estados Unidos de América. *Controlled Substances Act*

⁴³ World Health Organization (WHO) (2014). *AM-2201 Critical Review Report Agenda item 4.7*, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting Geneva.

⁴⁴ *Idem*.

⁴⁵ UNODC. (2015). *Commission on Narcotic Drugs places 10 NPS under international control*.

<https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/fcdc9169-29c9-4ebc-a589-b61113716708> (recuperado el 28 de Julio de 2015)

NSP, la mayoría de estas sustancias se encuentran sometidas a métodos de control propios de gobiernos o territorios.

Un ejemplo de lo señalado, ocurre en el Reino Unido, donde un grupo extenso de cannabinoides sintéticos, sean estos puros o en mezclas herbales, son controladas por el “Misuse of drug act 1971” mediante definición genérica. Esta definición, está basada en la sustancia JWH- 018 como modelo y las clasifica como drogas “clase B” en dicho documento. Se debe mencionar que la sustancia modelo para este método control, JWH-018, como ya se indicó se encuentra bajo control en nuestro país.

Finalmente, se puede mencionar que variados países que forman parte del European Monitoring Centre for Drugs and Drugs Addiction (EMCCDA), controlan un importante número de cannabinoides sintéticos. Entre estos países es posible destacar: Dinamarca, Alemania, Estonia, Francia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Austria, Polonia, Rumania y Suecia.

4.2 Chile

Nuestro país al ser parte del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, de las Naciones Unidas, tiene el compromiso internacional de aplicar las medidas administrativas y penales correspondientes a las sustancias incorporadas en sus listados.

4.2.1 Control Administrativo

El objetivo de este control es regular, entre otras actividades lícitas, el uso, comercio, elaboración y producción de actividades relacionadas a las sustancias estupefacientes y psicotrópicas. En consecuencia, se busca asegurar la disponibilidad de las sustancias que tienen fines terapéuticos, así como exigir requisitos que resguarden la seguridad de los mismos.

En la actualidad, no es posible encontrar cannabinoides sintéticos en los listados de reglamentaciones administrativas relacionadas con salud humana (ej. Decreto N° 404 o Decreto N° 405 del Ministerio de Salud) o relacionados a salud animal (ej. Decreto Supremo N° 25 del Ministerio de Agricultura). Sin embargo, se considera necesaria la actualización del marco regulatorio, en orden a incluir los cannabinoides sintéticos señalados considerando los efectos nocivos que producen.

4.2.2 Control Penal

De acuerdo con la Ley 20.000, el tráfico de sustancias estupefacientes, psicotrópicas o productora de dependencia física o psicológica, está prohibido debido a su capacidad para provocar un grave daño a la salud por los efectos tóxicos que conlleva⁴⁶. De acuerdo con los análisis llevados a cabo con las sustancias detalladas en el presente informe, se puede sugerir que ésta definición resulta aplicable al caso, de manera que debe considerarse su inclusión en el listado del Reglamento de la ley N° 20.000.

⁴⁶ Artículo. 1, de la Ley N°20.000, Que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas.

Actualmente en el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior que sanciona el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y sustancias psicotrópicas, mantiene en su artículo 1 los siguientes cannabinoides sintéticos:

- CP-47,497.
- CP-47,497-C6-Homólogos.
- CP-47,497-C8-Homólogos.
- CP-47,497-C9-Homólogos.
- JWH-018.
- HU-210.

Este grupo de sustancias, corresponde a la primera generación de sustancias sintéticas encontradas en mezclas herbales con la intención de simular los efectos del Δ^9 THC. En cuanto a los cannabinoides sintéticos mencionados en el presente estudio, estos no se encuentran actualmente controlados en el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

Los cannabinoides sintéticos APINACA y 5F-APINACA, son nuevas sustancias psicoactivas que se han encontrado en nuestro país (2015), lo que demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de derivados de cannabinoides sintéticos. En el caso de estas NSP, los consumidores adquieren las drogas para emular los efectos del cannabis natural, pero desconocen la naturaleza o composición química de lo que consumen. 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.

5.2 Salud Pública

Al día de hoy, no se han reportado incautaciones o decomisos de AM-2201 o MAM-2201 en nuestro país. Ambas sustancias se fabrican clandestinamente a través del mundo y representan un grave riesgo para la salud pública y la sociedad, además de no poseer utilidad terapéutica reconocida. Adicionalmente, todos los cannabinoides sintéticos mencionados en este reporte 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.

5.3 Recomendación

Por los motivos descritos en el presente estudio, 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 a las siguientes sustancias:

1. AM-2201 o (naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1Hindol-3-il] metanona.
2. MAM-2201 o (4-metilnaftalen-1-il)[1-(5-fluoropentil)- 1H-indol-3-il] metanona.
3. AM-2201 Indazol o (naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1Hindazol-3-il] metanona.
4. AM-2201 benzimidazol o (naftalen-1-il) [1-(5-fluoropentill)-1H-benzo[d]imidazol-2-il]metanona.
5. JWH-122 o (4-metilnaftalen-1-il) (1-pentil-1H-indol- 3-il) metanona.
6. THJ-018 o (naftalen-1-il) [1-pentill-1H-indazol-3-ill) metanona.
7. EAM- 2201 o (4-etilnaftalen-1-il) [1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-il] metanona.
8. JWH-210 o (4-etilnaftalen-1-il) (1-pentil-1H-indol-3-il) metanona.
9. JWH-018 cloropentil o (naftalen-1-il) [1-(5-cloropentil)-1Hindol-3-il] metanona.
10. JWH-018 bromopentil o (naftalen-1-il) [1-(5-bromopentil)-1Hindol-3-il] metanona.

Grupo de expertos N° 1

Grupo de NSP: Cannabinoides Sintéticos

NSP N° 2: APINACA o N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida y análogos

1. Antecedentes

1.1 Alcance

La sustancia AKB 48 (APINACA), así como también su análogo fluorado 5F-AKB 48⁴⁷ (5F-APINACA), forman parte de las nuevas sustancias psicoactivas conocidas como cannabinoides sintéticos. Estas sustancias han sido detectadas en América del Sur y notificadas a UNODC durante el año 2014. Asimismo, han sido identificadas y notificadas desde nuestro país.

El análisis de APINACA será utilizado para el análogo sintético 5F – APINACA, así como también, para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de los cannabinoides sintéticos cuya configuración molecular además de los efectos, se consideran similares.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Se ha señalado el año 2008 como la fecha de aparición para el grupo de sustancias psicoactivas “cannabinoides sintéticos”⁴⁸. Sin embargo, esta fecha solo consideraría el origen como sustancias de abuso, dado que el estudio académico de estas sustancias habría comenzado a inicios de la década de los 90⁴⁹. El análisis de los cannabinoides sintéticos por la comunidad científica tiene como objetivo identificar y diferenciar las propiedades farmacológicas que surgen de su interacción con el sistema endocannabinoide. Esto permitiría dilucidar posibles usos terapéuticos para estas sustancias. En contraste, su utilización como nuevas sustancias psicoactivas solo busca imitar los efectos del consumo de cannabis natural⁵⁰.

⁴⁷Karinen et al. (2014). Concentrations of APINACA, 5F-APINACA, UR – 144 and its degradant product in blood samples from six impaired drivers compared to previous reported concentrations of other synthetic cannabinoids. *Forensic Science International*. Vol 246, pp:98-103.

⁴⁸ Lewin et al. (2014). Emergence and properties of spice and bath salts: A medicinal chemistry perspective. *Life Science*. Vol.97, n°1, pp: 9-19.

⁴⁹ N. Uchiyama et al. (2009). Identification of a cannabinoid analog as a new type of designer drug in a herbal product, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. Vol. 57, n° 4, pp: 439-441.

⁵⁰ Baumann et al. (2014). Bath Salts, Spice, and Related Designer Drugs. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*. Vol.34, n° 46, pp: 15151-15158.

Específicamente, en relación a la sustancia AKB 48, esta fue primeramente identificada durante el año 2012 en mezclas de hierbas japonesas. Mientras que otras sustancias, con similares características (estructura y efectos) como AB – 001 y STS – 135, fueron también notificadas por primera vez a inicios de esta década (2009 y 2012 respectivamente)⁵¹.

1.2.2 Panorama mundial

Es posible determinar que actualmente los cannabinoides sintéticos se encuentran ampliamente distribuidos en nuestro planeta. De hecho, según información proporcionada por la oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC) este grupo de sustancias posee el mayor número de entidades identificadas y reportadas dentro de la clasificación nuevas sustancias psicoactivas (NSP)⁵². En concreto, APINACA fue una de las 5 sustancias más notificadas a UNODC durante el año 2014, las que se originaron mayoritariamente en países del continente Europeo, como España, Francia y Letonia. Como ejemplo de su significativa presencia en un país del continente americano, se puede mencionar que al año 2013 la Drug Enforcement Administration (DEA), a través del sistema de información nacional de laboratorios forenses, recibió cerca de 443 denuncias de uso de AKB 48.

El gran número de sustancias disponible a nivel mundial, ha permitido que los cannabinoides sintéticos sean clasificados en familias en base a su composición química, así como también en generaciones que dependen de su año de aparición. Es dable suponer que la principal motivación detrás de estas generaciones es la intención de evitar el control impuesto a las primeras generaciones mediante modificaciones químicas a las moléculas. En lo particular, tanto APINACA como 5F-APINACA son consideradas como parte de la más reciente generación de cannabinoides sintéticos (tercera), representando así un ejemplo sobre como nuevas sustancias son sintetizadas para sortear los métodos de control⁵³.

1.2.3 Situación en Chile

Durante el 2015 la UNODC recibió la notificación desde Chile de la presencia de los cannabinoides sintéticos APINACA y su análogo fluorado 5F- APINACA⁵⁴.

⁵¹ Oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Acceso Agosto 2015. <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁵² *Idem*.

⁵³ UNODC. Synthetic cannabinoids. Acceso Agosto 2015. <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/ae45ce06-6d33-4f5f-916a-e873f07bde02>.

⁵⁴ Oficina de las naciones unidas contra la droga y el delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Acceso Junio 2015. <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

2. Clasificación Química , Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La estructura base del cannabinoide sintético APINACA, al igual que otros miembros de esta familia de sustancias psicoactivas, está compuesta por cuatro zonas comunes: un núcleo, un conector, un grupo unido a través de este conector y una cadena lateral. En el caso de APINACA se distinguen los grupos indazol, carboxamida, adamantil y pentilo respectivamente⁵⁵. De igual manera, el análogo 5F-APINACA, mantiene la estructura mencionada, pero incorpora una molécula de flúor terminal, en la cadena alquílica lateral.

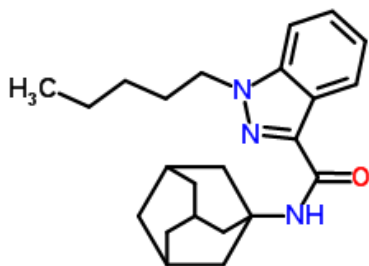


Figura 1. APINACA - Extraído desde Chemspider.com

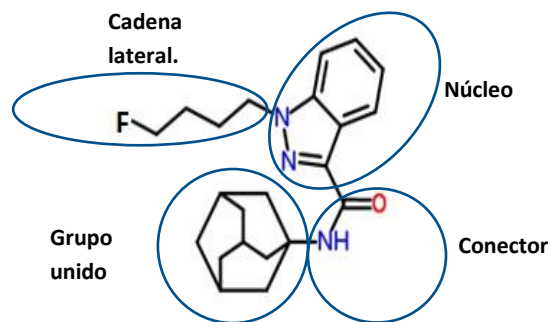


Figura 2. 5F-APINACA – Extraído y modificado desde Chemspider.com

En cuanto a las características que surgen de estos respectivos grupos funcionales, se ha postulado que el grupo adamantil otorgaría selectividad por el receptor cannabinoide CB₂, mientras que el grupo carboxamida proveería de funciones canabbinomiméticas CB₁⁵⁶. Adicionalmente, el largo y la estructura de la cadena lateral influirían en la potencia de la sustancia. Así, cadenas notoriamente cortas o largas disminuirían los efectos psicoactivos, siendo el largo ideal para ellos entre 7 y 8 carbonos. Finalmente, para el caso de aquellos que posean un sustituyente flúor (F), como es el caso de 5F-AKB 48, presentarían una más alta afinidad por los receptores cannabinoides y adicionalmente ejercerían una mayor potencia.

Del mismo modo, existen otros cannabinoides sintéticos que mantienen similitudes estructurales con las sustancias descritas permitiendo sugerir un grado de equivalencia tanto en los efectos que producen, como en los riesgos a los que se ven expuestos sus consumidores. Dentro de esta categoría se pueden mencionar: AB-001, STS 135 y APICA. La similitudes se basan principalmente en la presencia de los grupos funcionales carboxamida (con excepción de AB-001), adamantil y cadena lateral pentil (fluorada o no). Por otro lado, así como existen similitudes, también se observan diferencias estructurales, en especial respecto al núcleo tanto Indol como indazol. Esta

⁵⁵ EMCDDA. Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile. Acceso Julio 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>.

⁵⁶ 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.

diferencia no se consideró esencial como para descartar alguna de las sustancias propuestas en el informe, debido a que algunos estudios, como el llevado a cabo por Banister *et al* (2013), han señalado que cannabinoides sintéticos, similares en estructura, con diferencia únicamente en el núcleo (indol/indazol), muestran ser agonistas altamente eficaces de los receptores cannabinoides y mostraban efectos similares⁵⁷.

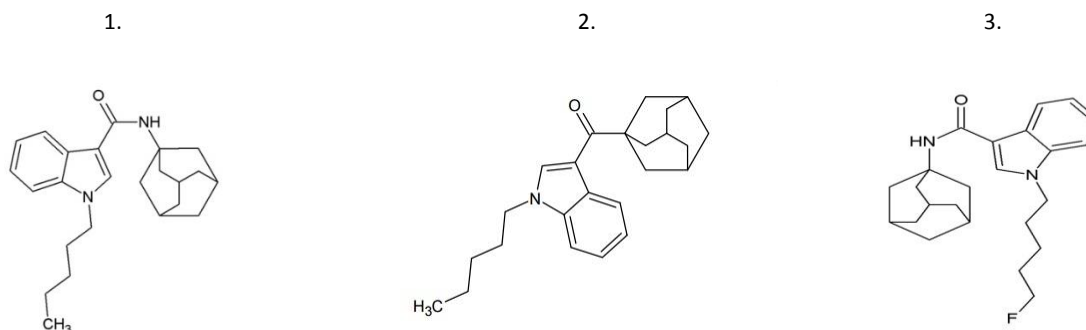


Figura 3. 1. APICA, 2. AB-001, 3. STS-135 . Extraído desde caymanchem.com.

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

Se ha establecido que en su forma pura, AKB 48 y 5F-AKB 48 corresponden a polvos blanco, solubles en solventes orgánico como metanol y etanol. Como sustitutos del cannabis, ambas sustancias pueden ser fumadas o algunas veces ingeridas. En base a la información que se posee actualmente, se desconoce la dosis requerida para obtener los efectos deseados por usuarios en busca de efectos recreativos.

2.3 Métodos de síntesis u obtención

La Organización Mundial de la Salud, a través del documento “APINACA, Critical Review Report” (2014), ha señalado que no mantienen antecedentes sobre cómo esta sustancia estaría siendo sintetizada⁵⁸. Asimismo, a la fecha de elaboración del presente informe, no se ha podido encontrar reportes de carácter académico/científico donde se describa la obtención de esta sustancia. Con todo, es posible encontrar literatura científica donde se exponen métodos de obtención de otros tipos de indazoles (no psicoactivos) y otras sustancias cannabinomiméticas que podrían servir como modelos. Por ejemplo, se ha descrito la obtención de indoles cannabinomiméticos en la trabajo de Banister *et al* (2013). En esta publicación, un indol es tratado con hidruro de sodio y alquilado con bromopentano, generando un N-pentilindol (a). Posteriormente, este intermediario

⁵⁷ Banister, D. et al (2015). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA AND 5F-ADBICA. ACS Chemical Neuroscience. Vol.6, n° 9, pp: 1546-1559.

⁵⁸ World Health Organization (WHO) (2014). APINACA. Critical Review Report Agenda item 4.9, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva.

se trata con anhídrido trifluoroacético y se lleva a cabo una hidrólisis alcalina con el fin de eliminar el flúor entregado por el anhídrido trifluoroacético. Finalmente, este N-pentilindol-3-acido carboxílico puede ser tratado con cloruro de oxalilo y una amina adecuada, como adamantilamina, para producir la sustancia SDB-001 [N-(adamantil)-1-pentil – 1H – índole – 3 carboxamida] (b). Esta sustancia, al igual que APINACA, corresponde a un cannabinoide sintético de tercera generación y ya ha sido detectada en Japón por el National Institute of Health⁵⁹.

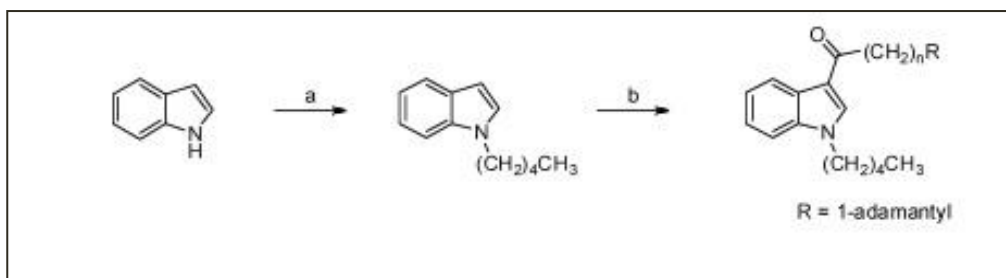


Figura 4. 1. APICA, 2. AB-001, 3. STS-135. Extraído desde Banister *et al* (2013).

2.4 Precusores utilizados

Al ser un indazol el núcleo central de la molécula, este puede ser considerado como un potencial precursor de AKB 48. A su vez, también es posible obtener este núcleo indazol mediante síntesis utilizando Arinos como pre-precusores⁶⁰. Adicionalmente, la cadena lateral pentilo podría ser incorporada mediante la utilización de bromopentano. Finalmente, la adición del grupo adamantil puede ser llevada a cabo con adamantilamina.

2.5 Sustancias químicas esenciales

Dentro de las sustancias químicas esenciales pueden identificarse: hidruro de sodio, el cual es una base fuerte y permitiría la incorporación de la cadena pentil en el anillo indazol. Además de lo anterior, también se deben considerar las siguientes sustancias químicas: anhídrido trifluoroacético, diclorometano, metanol y dimetilformamida.

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile (presencia de precursores y sustancias químicas esenciales en ámbito industrial chileno)

La probabilidad de que este tipo de cannabinoides sintéticos se sintetice en nuestro país 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

⁵⁹ Banister, D. et al (2015). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA AND 5F-ADBICA. ACS Chemical Neuroscience. Vol.6, n° 9, pp: 1546-1559.

⁶⁰ Pan et al. (2011). Synthesis of 3-Substituted Indazoles from Arynes and N-Tosylhydrazones. Organic Letters. Vol.13, n°13, pp: 3340-3343.

estas drogas psicoactivas también se encuentran disponibles y pueden ser conducidas por personas con cierto grado de entrenamiento en laboratorios.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Estado del arte (enfoque farmacológico, referencias bibliográficas)

APINACA es un nuevo tipo de agonista sintético de los receptores cannabinoides. A la fecha se han identificado dos receptores cannabinoides: el receptor cannabinoide tipo 1 o CB1 (clonado en 1990), y el receptor cannabinoide tipo 2 o CB2 (clonado en 1993). Los receptores CB1, se encuentran principalmente expresados en neuronas cerebrales, en neuronas de la médula espinal y en el sistema nervioso periférico⁶¹. Lo anterior, da cuenta de la importancia del sistema cannabinoide en el control motor, el procesamiento de la memoria, la modulación del dolor y los efectos sobre la psique⁶². Por su parte, los receptores CB2 se localizan principalmente en las células inmunes, entre ellas leucocitos, el bazo y las amígdalas. La activación de los receptores CB₂ no estarían involucrados en los efectos psicoactivos característicos de los receptores CB₁⁶³.

Los agonistas sintéticos de estos receptores, como es el caso de APINACA, 5F- APINACA y los restantes cannabinoides sintéticos mencionados en la sección 2.1, buscan simular los efectos del delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ^9 THC) en el organismo⁶⁴. Se debe recordar que Δ^9 THC, es el principal componente psicoactivo de la planta de cannabis y es indispensable para los efectos psicoactivos producidos por la planta. Estos efectos se generalizan en una tétroda compuesta por depresión motora, catalepsia, analgesia e hipotermia⁶⁵. La sintomatología también considera efectos subjetivos como: euforia, relajación y estado generalizado de bienestar⁶⁶.

En cuanto a los cannabinoides sintéticos, se ha señalado que poseen un alto grado de afinidad por lo receptores del sistema endocannabinoide, muchos de ellos incluso mayor que el Δ^9 THC, lo que se traduciría en un incremento en la eficacia de sus efectos⁶⁷. La farmacodinamia de este grupo de sustancias no se encuentra completamente estudiada, de manera que podrían presentar interacciones inadvertidas con otro tipo de receptores, diferentes a los mencionados, y por ello

⁶¹ Pertwee, G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 74, n°2, pp:129–80.

⁶² Grotenhermen, F. (2002). Effects of cannabis and the cannabinoids. In F. R. Grotenhermen & E. Russo (Eds.), *Cannabis and cannabinoids: Pharmacology, toxicology and therapeutic potential* (pp. 55–67). New York: Haworth Press.

⁶³ *Idem*.

⁶⁴ World Health Organization (WHO) (2014). APINACA. Critical Review Report Agenda item 4.9, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva.

⁶⁵ Frideri et al. (2006). Behavioral methods in cannabinoid research. *Methods in molecular medicine*. Vol.123, pp: 269-290.

⁶⁶ Tain y Fantegrossi. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Current Addiction*. Vol.1, n°2, pp: 129 – 136.

⁶⁷ Schifano et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. Vol.14, n°1, pp:15-26.

ocasionar efectos sinérgicos o desconocidos. Este último aspecto, suma otra arista a la preocupación por los posibles efectos sobre la salud de los consumidores.

En cuanto al metabolismo de estas sustancias, el análisis sobre APINACA elaborado por WHO el año 2014, indica que la ruta metabólica produjo 17 diferentes metabolitos de AKB 48. Once principales metabolitos fueron productos mono, di y trihidroxilados, y varios conjugados glucurónidos. También se produjo oxidación en el anillo adamantilo y sobre la cadena alquímica lateral⁶⁸. Es importante mencionar que, a grandes rasgos, el metabolismo humano busca transformar moléculas exógenas en entidades más hidrosolubles para así facilitar su excreción desde el organismo. A lo dicho se debe consignar que en la actualidad se desconoce si estos metabolitos poseen actividad farmacológica, lo que podría incrementar la peligrosidad en el consumo de la sustancia. Finalmente, también se ha postulado que debido al carácter lipofílico de esta familia de sustancias, estas podrían ser almacenadas en los tejidos grasos del organismo y ser liberados al torrente sanguíneo meses después de su consumo.

3.2 Efectos terapéuticos

Desde su inicio, el estudio de los cannabinoides sintéticos 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. Dentro de estos efectos se esperaban avances en terapias antieméticas, sobre restitución del apetito, analgesia y efectos anticonvulsivantes. Sin embargo, en la actualidad APINACA, 5F-APINACA y los demás cannabinoides sintéticos mencionados en el punto 2.1, no mantienen ninguna aplicación terapéutica reconocida.

3.3 Efectos recreativos buscados

A través de la recopilación de experiencias descritas en páginas web no académicas o científicas, pero de amplio reconocimiento en el tema NSP, como Erowid⁶⁹ y Drug-forum⁷⁰, se puede concluir que las experiencias de los consumidores mantienen una amplia variabilidad. Dentro de los efectos descritos más comunes, es posible nombrar euforia y la sensación de estar “pegado” en cualquier evento que llame la atención. A estas descripciones, se pueden agregar aquellas clásicas mencionadas para agonistas de receptores CB1, tales como euforia, efectos ansiolíticos, sedación y somnolencia⁷¹.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

La opinión general es que APINACA, así como otros agonistas de los receptores cannabinoides descritos en este informe, son utilizados como sustitutos del cannabis. Sin embargo, se reconoce que los efectos adversos surgidos de intoxicaciones con este tipo de agonistas difieren y son más

⁶⁸ World Health Organization (WHO) (2014). APINACA. Critical Review Report Agenda item 4.9, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva.

⁶⁹ <https://www.erowid.org/>

⁷⁰ <https://drugs-forum.com/index.php>

⁷¹ EMCDDA. Cannabis drug profile. Acceso Agosto 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/cannabis>.

intensos que aquellos con cannabis, esto posiblemente por su mayor afinidad a los receptores y mayor potencia⁷². Adicionalmente, los usuarios de cannabinoides sintéticos describen alcanzar los efectos de manera más rápida y con menor duración que aquellos conseguidos con cannabis natural.

De acuerdo con la información disponible a la fecha, no es posible obtener conclusiones acerca de la toxicidad específica de AKB 48 o de 5F-AKB 48. Sin perjuicio de lo anterior, se ha determinado un panorama común para las intoxicaciones con estas sustancias. Los síntomas agudos de intoxicaciones con cannabinoides sintéticos incluyen taquicardia, hipertensión, náuseas/vómitos, hipopotasemia, agitación, alucinaciones, somnolencia, midriasis, dolor en el pecho, mioclonías, convulsiones y reacciones psicóticas agudas. Los síntomas suelen desaparecer a las pocas horas⁷³. Complicaciones a estas intoxicaciones agudas pueden derivar en accidentes cerebrovasculares, encefalopatías, infarto al miocardio y lesiones agudas a los riñones⁷⁴.

Por otro lado, un número significativo de muertes accidentales o suicidios han sido asociados al consumo de cannabinoides sintéticos (empleado sólo o en combinación a otras sustancias)⁷⁵. Así lo indica, por ejemplo, el Instituto de Salud Pública de Noruega donde se han estudiado las sustancias APINACA, 5F-APINACA, concluyendo que su uso lleva a riesgos serios para la salud, incluyendo la muerte en algunos casos⁷⁶.

En este sentido, los efectos que producirían las drogas serían vómitos, alucinaciones, desorientación, ansiedad, agitación, paranoia, pánico, descoordinación, alta presión arterial, taquicardia y pérdida de conciencia⁷⁷. Los efectos anteriores, son concordantes con los propuestos para cannabinoides sintéticos en general.

En relación a posibles tratamientos para intoxicaciones, el trabajo conducido por Castaneto *et al.* (2014)⁷⁸, resume más de doscientos casos de intoxicaciones agudas y tratamientos para cada caso. Dentro de ellos, se puede mencionar la utilización de ansiolíticos, antipsicóticos y antieméticos. Adicionalmente, se realizan procedimientos para aliviar síntomas de carácter gastrointestinal y coronario. Al ser desconocida la farmacodinamia total de las sustancias, no existe un antídoto específico y las acciones en casos menos graves estarían enfocadas en tratamiento de soporte y educación para el paciente.

⁷² Banister, D. et al (2015). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA AND 5F-ADBICA. ACS Chemical Neuroscience. Vol.6, n° 9, pp: 1546-1559.

⁷³ Hermanns-Clausen et al.(2013). Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. Addiction. Vol.108, n°3, pp: 534-544.

⁷⁴ Schifano et al. Novel psychoactive substances of interest for psychiatry. World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA).Vol.14, n°1, pp:15-26.

⁷⁵ *Idem.*

⁷⁶ Karinen et al. (2014). Concentrations of APINACA, 5F-APINACA, UR – 144 and its degradant product in blood samples from six impaired drivers compared to previous reported concentrations of other synthetic cannabinoids. Forensic Science International. Vol 246, pp:98-103.

⁷⁷ World Health Organization (WHO) (2014). APINACA. Critical Review Report Agenda item 4.9, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva.

⁷⁸ Castaneto et. al. (2014). Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics and clinical implications. Drug and alcohol dependence. Vol. 144, pp: 12-41.

3.5 Prevalencia de consumo

Si bien la prevalencia de consumo de APINACA y los restantes cannabinoides sintéticos mencionados en este reporte, no ha sido estudiada individualmente, existen datos para la familia de cannabinoides sintéticos en general y que resultan útiles para entender el uso de esta sustancia. Los mayores antecedentes obtenidos, provienen de encuestas realizadas en el Reino Unido, Alemania Y Estados Unidos de América. Una de estas encuestas llevada a cabo por el gobierno del Reino Unido durante los años 2010- 2011, indico que el 0,2 % de aquellos con edades entre 16-59 años declaraban haber consumido Spice y otros cannabinoides sintéticos. Otro sondeo llevado a cabo en Alemania en el año 2009, entre 8.030 personas con edades entre 18-64 años, mostró que el consumo llegaba a 0.8%. Finalmente, otros estudios conducidos sobre subpoblaciones en Estados Unidos de América, sugirieron que estudiantes y jóvenes en general, fueron aquellos que mostraron un mayor consumo de cannabinoides sintéticos⁷⁹.

En relación a nuestro país, el estudio nacional de drogas en población general 2014, mostro que 52.718 personas consumieron “marihuana sintética” en nuestro país, representando el 0.54% de la población estudiada⁸⁰.

3.6 Análisis (similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas)

Tanto AKB 48 como 5F-AKB 48, así como las demás sustancias identificadas en este reporte tienen como objetivo simular los efectos que produce el ^Δ ⁹ THC en el organismo. Actualmente, la disponibilidad de esta sustancia se encuentra controlada por la presencia de cannabis y sus resinas en el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior. Factores como la similitud a sustancias actualmente controladas, el desconocimiento sobre los efectos en el organismo y los graves efectos tóxicos observados en algunos de sus consumidores, determina que los cannabinoides sintéticos propuestos en este reporte, se incluyan como sustancias que deben ser controladas.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

La información de abuso de estos cannabinoides sintéticos no se encuentra disponible, ya que su detección es reciente (detectada sólo en 2011)⁸¹. Estas sustancias se utilizan en actividades científicas en general, pero no tienen ningún tipo de uso industrial⁸².

⁷⁹ Dargan, P. (2013). Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press.

⁸⁰ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacionales de drogas en Población General.

⁸¹ World Health Organization (WHO) (2014). APINACA. Critical Review Report Agenda item 4.9, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-sixth Meeting, Geneva.

⁸² Op cit, p2.

Actualmente los cannabinoides sintéticos mencionados en este informe no se encuentran listados en la Convención Única Sobre Drogas Estupefacientes de 1961, como tampoco en el Convenio Sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, de las Naciones Unidas. Por otro lado, Durante la 58° sesión de la Comisión de Estupefacientes celebrada el del 9 al 17 de marzo de 2015, se decidió incorporar a los cannabinoides sintéticos JWH-018 y AM-2201 al listado II del Convenio Sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, conforme a las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud.⁸³ Estas sustancias, no mantienen relación estructural con los cannabinoides señalados en este reporte, pero si en se relacionan en sus efectos sobre el organismo. Como en general ocurre con el fenómeno de las NSP, la mayoría de estas sustancias se encuentran sometidas a métodos de control propios de gobiernos o territorios.

Un ejemplo de lo anteriormente expuesto ocurre en el Reino Unido, donde un grupo extenso de cannabinoides sintéticos, sean estos puros o en mezclas herbales, son controladas por el “Misuse of drug act 1971” mediante definición genérica. Esta definición está basada en la sustancia JWH-018 como modelo y clasifica estas sustancias como drogas “clase B” en dicha norma. Se debe mencionar que la sustancia modelo para este método control, JWH-018, como ya se ha indicado, se encuentra bajo control en Chile en el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior en su artículo 1°.

Adicionalmente, en los Estados Unidos de América existe el criterio para calificar una sustancia en el listado N°1 del “Control Substance Act”, el que indica las drogas altamente nocivas, por medio del control análogo. Asimismo, se ha considerado incorporar en el listado N°4 que contempla drogas con fines terapéuticos, ya que sus componentes y efectos aún no están claros para la DEA. En esta misma línea, el Departamento de Justicia y su sección para la Lucha Contra las Drogas, estableció en mayo de 2015 una extensión temporal en la lista N°1 de la droga AKB 48, incluyendo sus sales, derivados e isómeros. Esta situación también comprende subproductos y su origen. Su extensión rige también para el año 2016, debido a los esfuerzos realizados para que esta sustancia quede radicada, de manera permanente, en la lista N°1 de sustancias peligrosas.⁸⁴ Esto se explica porque es de interés público mantener esta sustancia en la Lista N°1, por su riesgo para la salud pública. En consecuencia, lo que se busca es evitar un peligro o amenaza a la seguridad pública, tal como lo ha señalado el Departamento de Justicia: “Sería contrario al bien común el demorar la implementación de esta extensión, en el orden del listado temporal. Por lo tanto, en concordancia con la sección 808(2) del CRA, la orden final que extiende la lista temporal (Lista N°1), tomará inmediatos efectos desde su publicación”⁸⁵.

Por su parte, el gobierno alemán bajo su ley de narcóticos, controla un número significativo de cannabinoides sintéticos, entre los que considera AKB 48 y 5F-AKB 48. A este ejemplo también se

⁸³UNODC. March 2015 - Commission on Narcotic Drugs places 10 NPS under international control. Acceso Julio 2015. <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/fcdc9169-29c9-4ebc-a589-b61113716708>.

⁸⁴ Department of Justice, Drug Enforcement Administration, Schedules of Controlled Substances of Temporary Placement of UR -144, XLR 11 and AKB 48 in schedule I of the Controlled Substances Act./Federal Register, Vol. 80, Friday, May 15, 2015, Rules and Regulations.

⁸⁵ *Idem*.

suma Turquía, donde recientemente se ingresaron a control variados cannabinoides sintéticos tales como STS-135, 5F-APINACA, APINACA, destacados en este informe.

Finalmente, se puede mencionar que variados países que forman parte del European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCCDA), controlan un importante número de cannabinoides sintéticos. Entre estos países es posible destacar: Dinamarca, Alemania, Estonia, Francia, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Austria, Polonia, Rumania y Suecia.

4.2 Chile

4.2.1 Control Administrativo

El objetivo de este control es regular, entre otras actividades lícitas, el uso, comercio, elaboración y producción relacionados a las sustancias estupefacientes y psicotrópicas. Su objetivo es asegurar la disponibilidad de las sustancias que tienen fines terapéuticos y exigir requisitos que resguarden la seguridad de los mismos.

En la actualidad, no es posible encontrar cannabinoides sintéticos listados en reglamentaciones administrativas relacionados con salud humana (ej. Decreto N° 404 o Decreto N° 405 del Ministerio de Salud) o vinculados a salud animal (ej. Decreto Supremo N° 25 del Ministerio de Agricultura).

4.2.2 Control Penal

Los cannabinoides sintéticos, detallados en el presente informe, no se encuentran en el listado N° 1 del Decreto Supremo N° 867, que aprueba el Reglamento de la ley N° 20.000. .

Actualmente, en tal Decreto, se encuentran los siguientes cannabinoides sintéticos sujetos a control:

- CP-47,497.
- CP-47,497-C6-Homólogos.
- CP-47,497-C8-Homólogos.
- CP-47,497-C9-Homólogos.
- JWH-018.
- HU-210.

Este grupo de drogas corresponde a la primera generación de sustancias sintéticas encontradas en mezclas herbales con la intención de simular los efectos del ^{Δ,9}THC.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

Los cannabinoides sintéticos APINACA y 5F-APINACA, son nuevas sustancias psicoactivas que se han notificado en nuestro país (2015), lo que demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de derivados de catinonas sintéticas. En el caso de estas NSP, los consumidores adquieren estas drogas con la finalidad de conseguir sustancias que emulen los efectos del cannabis natural, pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. 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.

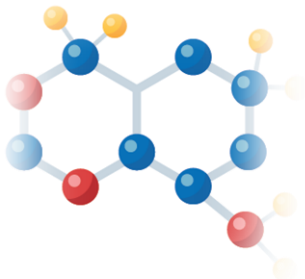
5.2 Salud Pública

APINACA y 5F- APINACA se fabrican en el mundo clandestinamente y representan un grave riesgo para la salud pública y la sociedad, además de no poseer utilidad terapéutica alguna reconocida. Del mismo modo, todos los cannabinoides sintéticos mencionados en este informe poseen una mayor afinidad hacia los receptores cannabinoides que Δ^9 THC, lo que puede generar efectos más intensos en sus consumidores, así como mayor severidad en los efectos adversos.

5.3 Recomendación

Por los motivos descritos en el presente estudio, 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 las siguientes sustancias:

1. APINACA o AKB 48 o N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida.
2. 5F APINACA o 5F-AKB 48 o N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-carboxamida.
3. APICA o 2NE1 o N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol-3-carboxamida.
4. STS-135 o 5F-2NE1 o N-(1-adamantil)-1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carboxamida.
5. AB-001 o (1-adamantil) (1-pentil-1H-indol-3-il) metanona.



GRUPO N° 2:

CATINONAS SINTÉTICAS

BUTILONA, DIMETILONA, METILONA, MEFEDRONA,
METILENDIOXIPIROVALERONA Y ANALOGOS

Grupo de expertos N°: 2

Grupo de NSP: Catinonas Sintéticas

NSP N° 1: Butilona, 2-metilamino-1-(3,4metilendioxfenil)-1-butanona

1. Antecedentes

1.1 Alcance

La sustancia analizada en este reporte corresponde a un derivado sintético de catinona, específicamente 2-metilamino-1-(3,4metilendioxfenil)-1-butanona, conocida por su nombre común Butilona, la cual conserva la estructura molecular base de la catinona, con un grupo metilendioxi característico.

Las catinonas sintéticas, son drogas de síntesis que buscan ser alternativas legales a los derivados anfetaminicos, tales como metanfetamina y éxtasis (MDMA).

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Las catinonas de origen natural, están presentes en la planta khat (*Catha edulis*), la cual se cultiva y se utiliza como una droga recreativa en el este de África y la Península Arábiga. Los alcaloides del tipo feniletilamina, de los cuales el principal componente es la catinona (2-amino-1-fenil-1-propanona), y que dado su eventual potencial de abuso, se encuentra prohibido por ley en varios países europeos y en Chile. En efecto, actualmente se encuentra incluida en el Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud (Reglamento de Productos Psicotrópicos), y en el Decreto Supremo N° 867 que aprueba el Reglamento de la ley N° 20.000, que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas.

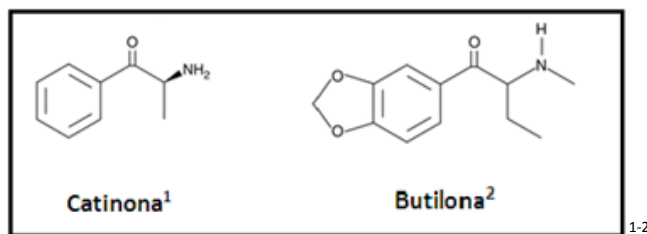


Figura 1. Comparación de estructura química de Catinona vs Butilona.

¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Synthetic cathinones drug profile

² Health Canada Santé Canada, Drug Status Report Butylone

Fue sintetizado en 1967 por Ludwig y Zeile, y vuelto a sintetizar en el 2005 por una empresa distribuidora de productos químicos (Deprez, 2009).

Desde principios de los años 2000, el uso de catinonas sintéticas ha aumentado considerablemente, debido a que en algunos países no se encuentran prohibidas. Al igual que la cocaína o anfetaminas, los derivados sintéticos de catinonas son capaces de producir efectos estimulantes.

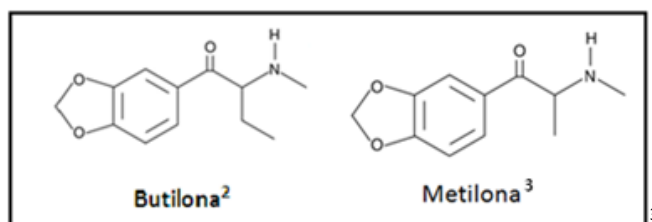


Figura 2. Similitud estructural de los derivados sintéticos de catinona Butilona vs Metilona

1.2.2 Panorama mundial

La Butilona fue reportada, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) por primera vez en el año 2009, en 7 países: Israel, Finlandia, Croacia, Nueva Zelanda, Irlanda, Reino Unido y Canadá.

En páginas de compras online como Get-RC⁴ y Cristal-Rows⁵, se pueden adquirir sustancias psicoactivas, incluyendo a la Butilona, entre un valor de 1,66 y 2,00 euros la dosis (considerando una dosis de 100mg).

1.2.3 Situación en Chile

En Chile se incautó el derivado sintético de catinona, Butilona, por primera vez en el año 2014 y los precios en que se podía conseguir fluctuaban entre \$10.000 y \$15.000 (Publimetro, 2014).

La incautación de Butilona fue detectada y ratificada por peritos del Instituto de Salud Pública en conjunto con otro derivado sintético de catinona, la Dimetilona.

2. Clasificación Química , Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La Butilona es una catinona sintética químicamente similar a la anfetamina, específicamente, mantiene una relación estructural a la MDMA (éxtasis).

³ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_14_Review.pdf, Methylone

⁴ <http://www.get-rc.to/uk/25i-nbome.html>

⁵ <https://crystalrows.com/pc/butylone>

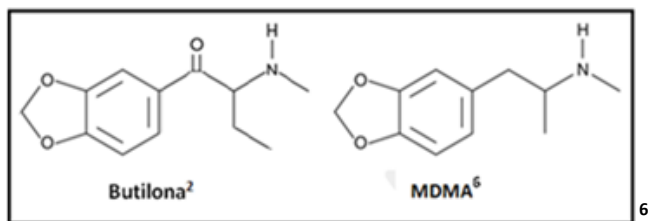


Figura 3. Comparación estructural de Butilona con 3,4 Metilendioximetanfetamina (MDMA)

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

El uso oral de Butilona es la menos perjudicial e intrusiva. Las dosis orales duran más, pero también necesitan un mayor tiempo de inicio de acción. Se puede administrar por vía intranasal. Hay pocos datos sobre el uso o la dosis intravenosa y como ocurre con cualquier droga, esta vía de administración aumenta los riesgos en la salud y genera una dificultad al momento de manejar una sobredosis.

Los efectos usualmente se presentan 15 a 45 minutos después de ingerirse, con una duración aproximada de 2 a 5 horas. Después de inhalar, los efectos se presentan comúnmente en 30 minutos con una duración aproximada de 2 a 3 horas. Después de una inyección intravenosa, los efectos duran aproximadamente 10-30 minutos (National Drug Intelligence Center, 2011).

2.3 Métodos de síntesis u obtención

La Butilona se puede sintetizar a partir de 3,4 metilendioxi-2-bromobutiropfenona disuelto en diclorometano y halogenando el sustrato mediante bromación. Se obtiene 3,4 metilendioxi-2-bromobutiropfenona. Este producto se disuelve en diclorometano y se añade a una solución acuosa de metilamina (40%). En la siguiente etapa, se disuelve en ácido clorhídrico. La capa acuosa se retira y se disuelve en una solución alcalina mediante el uso de bicarbonato de sodio.

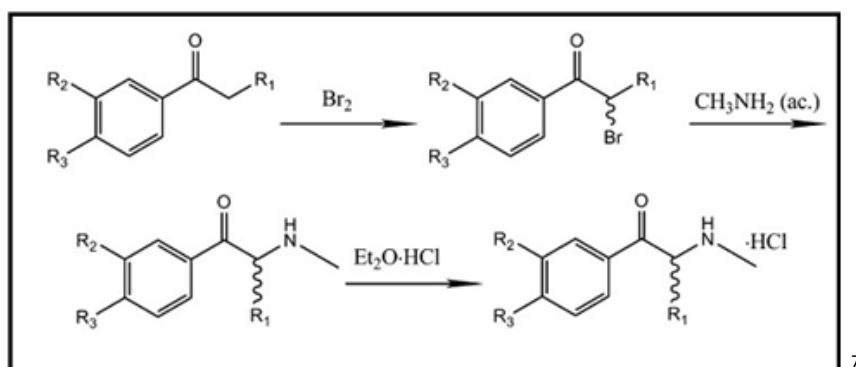


Figura 4. Síntesis química de Butilona a partir de 3,4 Metilendioxi-2-bromobutiropfenona R1:CH₂CH₃, R₂/R₃:-OCH₂O-

⁶ Shulgin Alexander y Shulgin Ann. (1995). *Pihkal a Chemical Love Story*

⁷ Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone

- 2.4 Precursores utilizados
- 3,4 metiledioxibutirofenona

- 2.5 Sustancias químicas esenciales
- Diclorometano
 - Bromina
 - Metilamina
 - Ácido Clorhídrico
 - Bicarbonato de sodio

- 2.6 Probabilidad de síntesis en Chile (presencia de precursores y sustancias químicas esenciales en ámbito industrial chileno)

La probabilidad de síntesis de Butilona en Chile es alta, debido a que los reactivos químicos (metilamina y bromina) se pueden adquirir en el comercio. El precursor 3,4 metiledioxibutirofenona, también es de fácil obtención, ya que está disponible en las páginas *online* de las principales empresas importadoras de reactivos de síntesis para laboratorios e investigación. A lo anterior debe añadirse que es un procedimiento químico que no presenta un grado de complejidad elevado.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

- 3.1 Estado del arte (enfoque farmacológico, referencias bibliográficas)

Al día de hoy es posible encontrar información sobre los efectos estimulantes de Butilona. Un estudio realizado en ratones por Kehr el 2011, muestra resultados de un efecto psicoestimulante dosis dependiente inducida por Butilona y otras catinonas, que persiste durante 4 horas después de la administración a la dosis más alta. El estudio demuestra que a nivel locomotor, los ratones exhiben un perfil de actividad diferente al del MDMA (éxtasis), la cual demostró una actividad máxima más alta, no obstante vuelve de manera más rápida a los valores basales.

El efecto terapéutico activador del Sistema Nervioso Central, además del aumento de la actividad locomotora, se relaciona a la interacción de Butilona con los neurotransmisores serotonina y dopamina (Lopez y Martinez, 2012).

- 3.2 Efectos terapéuticos

El estudio de neurofarmacología de Butilona y otras catinonas realizadas en ratones por Lopez y Martinez en el año 2012, concluyó que la Butilona tiene un efecto más estimulante del SNC que un efecto activador a nivel locomotor, como es en el caso de la Mefedrona y Metilona, con unas dosis de 10 mg por kilogramo, obteniéndose tal efecto durante 240 minutos.

3.3 Efectos recreativos buscados

Experiencias personales de usuarios en foros no académicos como Erowid⁸, han destacado los siguientes efectos recreativos con dosis que van desde 150 mg a 500 mg: Leve euforia, estimulación, agudeza mental y un sentimiento cálido y seguro de introspección. Algunos usuarios describen una sensación de tranquilidad y creatividad.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

A pesar de que las dosis administradas por los usuarios no se pueden confirmar, debido a la variedad sustancial de la pureza y concentración, se han confirmado casos letales de consumidores de Butilona asociados con otras catinonas, estableciéndose los siguientes efectos adversos: Síndrome serotoninérgico, hiperreflexia, temblor, rigidez muscular y temperatura superior a 38° C. Estos efectos se suman a los síntomas adversos clásicos de catinonas sintéticas consistentes en estimulación cardíaca asociadas a taquicardias, aumento de presión arterial y problemas en el tono muscular (Zsedényi y Zachar, 2014).

El caso específico analizado por Warrick y Wilson en el 2012, concluye intoxicación letal por consumo de Butilona con Metilona.

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2013 por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), no presenta datos o información sobre el consumo o uso de drogas sintéticas derivadas de la feniletilamina, relacionadas con catinonas sintéticas (SENDA, 2013). En consultas adicionales a SENDA para el año 2014, concluyen que no se reportaron casos prevalentes de último año para catinonas sintéticas.

3.6 Análisis (similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas)

En Chile solo se han incorporado a nuestra legislación (mediante los Decretos antes mencionados) los derivados naturales de la planta khat (catinona y catina), además del derivado semisintético metcatinona. Sin embargo, a excepción de la anfepramona (dietilpropion) y pirovalerona, no se ha incorporado ningún derivado sintético de catinona.

Se ha demostrado que Butilona y Metilona producen hiperlocomoción (excesiva estimulación del sistema nervioso) a través de la activación de los receptores serotoninérgicos y el aumento de la dopamina extracelular (Lopez y Martinez, 2012).

El estudio realizado por Lee y Chronister en el 2015, proporcionó resultados sobre la evaluación de un rango de concentración tóxica de Etilona muy similar a Metilona.

⁸ <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=82188>

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

Actualmente la catinona sintética Butilona, no se encuentra incluida en la lista II, del Convenio Sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, de las Naciones Unidas. Sin embargo, en marzo de 2015 se incluyó a la NSP Metilona, sustancia que mantiene una similitud estructural con Butilona, siendo prácticamente idéntica⁹.

Por su parte, Estados Unidos cuenta con una regulación específica para Butilona. Ésta no se encuentra en el listado de la CSA (Controlled Substances ACT), no obstante, en virtud de las atribuciones de la DEA, fue incorporada en la lista I temporalmente¹⁰.

En Suecia la Butilona fue incluida en el año 2010, en el reglamento de regulaciones de la agencia de productos médicos en las listas de medicamentos¹¹.

En el contexto de iniciativas para prevenir el uso indebido de sustancias legales, en mayo de 2010, el Gobierno de Irlanda sometió a fiscalización la Butilona¹².

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

Actualmente el Decreto Supremo N° 867, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Butilona, dentro de la lista de drogas ilegales.

4.2.2 Control Administrativo

En este ámbito el Decreto Supremo N° 405, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Butilona, dentro de la lista de drogas sometidas bajo control de psicotrópicos.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

La Butilona al igual que Dimetilona, son nuevas sustancias psicoactivas que se han notificado en nuestro país (2014), lo que demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de derivados de catinonas sintéticas. En el caso de estas NSP, según la casuística nacional, los consumidores adquieren estas drogas tratando de conseguir éxtasis (MDMA), pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. Por otro lado, las organizaciones criminales dedicadas al tráfico de estas sustancias no se preocupan de

⁹ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Letter_toUNSG_onECDD_June20_2014.pdf

¹⁰ http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf

¹¹ https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2010-1.pdf

¹² Informe de drogas 2010, JIFE

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 (150 mg), por lo que el tráfico de apenas medio kilo (equivalente a 3.333 dosis aprox.), significa poder recibir ingresos económicos equivalentes a 50 millones de pesos (15.000 pesos por dosis). Este incentivo económico es una oportunidad para quienes quisieran realizar transacciones con las catinonas sintéticas.

5.2 Salud Pública

Información sobre Potencial Adictivo: La acción predominante de la mayoría de las catinonas sintéticas que actúan sobre los transportadores de Dopamina como Butilona, están probablemente asociados con un riesgo considerable de adicción (Simmler y Buser, 2013).

Información sobre Nivel de toxicidad: Informes clínicos demuestran la toxicidad aguda del sistema nervioso central y problemas cardiovasculares, debido a los abusos intensivos de catinonas sintéticas, en combinación con el alto riesgo de muerte relacionada con la intensiva estimulación de catecolaminas como Dopamina y Serotonina (Paillet-Loilier y Cesbron, 2014). Además, al tener una alta afinidad a receptores serotoninérgicos, tendría una alta probabilidad de provocar interacciones con fármacos antidepresivos cuando se administra de manera concomitante, potenciándose su acción y pudiendo provocar un Síndrome Serotoninérgico (Zsedényi y Zachar, 2014).

5.3 Recomendación

Por los motivos antes mencionados, 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, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nueva sustancia psicoactiva: Butilona, 2-metilamino-1-(3,4-metilendioxifenil)-1-butanona

Bibliografía

- a) JIFE (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes). (2010). *Informe relativo a la disponibilidad de sustancias sometidas a fiscalización internacional para el año 2010*. Cap.3, Pág. 115.
- b) Lee y Chronister. (2015). *Ethylone-Related Deaths: Toxicological Findings*. *J Anal Toxicol*. 39(7):567-71.
- c) Lopez y Martinez. (2012). *Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone*. *Pharmacol*. 167(2).
- d) Paillet-Loilier y Cesbron. (2014). *Emerging drugs of abuse: current perspectives on substituted cathinones*. *Subst Abuse Rehabil*. 5: 37–52.
- e) Prosser y Nelson. (2012). *The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones*. *J Med Toxicol*. 2012 Mar; 8(1): 33–42. Recuperado 23 de marzo 2015, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550219/>
- f) Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol, (SENDA) Ministerio del Interior y Seguridad Pública. (2013). *Décimo Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile*. Anexo II: cuestionario aplicado, módulo otras drogas. Pág. 153-156.
- g) Simmler y Buser. (2013). *Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro*. *Br J Pharmacol*. 168(2): 458-70.
- h) Shulgin, Alexander y Shulgin Ann. (1995). *Pihkal a Chemical Love Story*. Editorial Transform Press. Cap. 12. Pág. 440-442.
- i) U.S. Department of Justice National Drug Intelligence Center. 2011. *Synthetic Cathinones (Bath Salts): An Emerging Domestic Threat*. Pág. 4-8. Recuperado el 24 de marzo 2015, de:
- j) <http://www.justice.gov/archive/ndic/pubs44/44571/44571p.pdf>
- k) Warrick y Wilson. (2012). *Lethal Serotonin Syndrome After Methylone and Butylone Ingestion*. *J Med Toxicol*. 8(1): 65–68.
- l) Zsedényi y Zachar. (2014). *Effect of synthetic cathinones: mephedrone, butylone and 3,4 methylene-dioxypyrovalerone (MDPV) on social separation induced distress vocalization, vigilance and postural control of young domestic chicks*. *Neurosci Lett*.

Grupo de expertos N°: 2

Grupo de NSP: Catinonas Sintéticas

NSP N° 2: Dimetilona, 2-dimetilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona

1. Antecedentes

1.1 Alcance

La sustancia analizada en este reporte corresponde a un derivado sintético de catinona, específicamente 2-dimetilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona, conocida por su nombre común Dimetilona, la cual conserva la estructura molecular base de la catinona, con un grupo metilendioxi característico.

Las catinonas sintéticas, son drogas de síntesis que buscan ser alternativas legales a los derivados anfetaminicos, tales como metanfetamina y éxtasis (MDMA).

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Las catinonas de origen natural están presentes en la planta khat (*Catha edulis*), la cual se cultiva y se utiliza como una droga recreativa en el este de África y la Península Arábiga. Los alcaloides del tipo feniletilamina, de los cuales el principal componente es la catinona (2-amino-1-fenil-1-propanona), y que dado su eventual potencial de abuso, se encuentra prohibido por ley en varios países europeos y en Chile. En efecto, actualmente se encuentra incluida en el Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud (Reglamento de Productos Psicotrópicos), y en el Decreto Supremo N° 867 que Aprueba el Reglamento de la Ley N° 20.000, que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas.

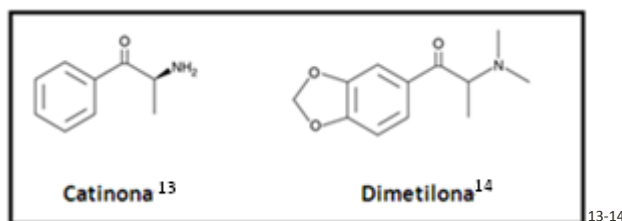


Figura 1. Comparación de estructura química de Catinona vs Dimetilona.

¹³ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Synthetic cathinones drug profile

¹⁴ Health Canada Santé Canada, Drug Status Report Dimethylone

Las primeras catinonas sintéticas, como la metcatinona y la mefedrona, fueron sintetizadas a finales de 1920. Desde entonces, muchas otras moléculas se han producido, sin embargo, gran parte de las nuevas catinonas sintéticas no tienen un fin terapéutico, sino más bien buscan un efecto recreativo con graves consecuencias, debido a sus efectos adversos (Coppola y Mondola, 2012). Las Metilendioxifeniletilaminas sustituidas son una gran clase química de derivados de las feniletilaminas, que actúan como entactógenos, psicodélicos estimulantes. Dentro de los derivados sintéticos de catinonas, una de las primeras en sintetizarse fue la Metilona, patentándose en 1996 como agente antidepressivo y antiparkinsoniano (Kelly, 2010). Este derivado sintético de catinona, mantiene una gran similitud estructural con la Dimetilona.

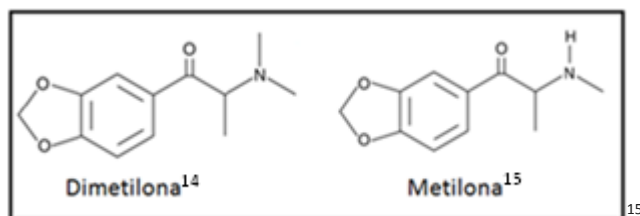


Figura 2. Similitud estructural de los derivados sintéticos de catinona Dimetilona vs Metilona

Desde principios del año 2000, el uso de catinonas sintéticas ha aumentado considerablemente, debido a que los sistemas legales de algunos países no las han prohibido. Al igual que la cocaína o anfetaminas, los derivados sintéticos de catinonas son capaces de producir efectos estimulantes.

1.2.2 Panorama mundial

La Dimetilona fue reportada, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactiva (NSP), por primera vez en el año 2010, en 3 países: Israel, Italia y Rusia.

En páginas de compras online como Get-RC¹⁶ y RS-chemicals¹⁷, se pueden adquirir sustancias psicoactivas como Dimetilona, por valores que fluctúan entre 1,66 y 1,89 euros la dosis (considerando una dosis de 150 mg).

1.2.3 Situación en Chile

En Chile se incautó el derivado sintético de catinona, Dimetilona, por primera vez en el año 2014. Los precios de adquisición oscilaban entre \$10.000 y \$15.000 (Publimetro, 2014).

La incautación de Dimetilona fue detectada y ratificada por peritos del Instituto de Salud Pública, en conjunto con otro derivado sintético de catinona, como es la Butilona (ISP, 2015).

¹⁵ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_14_Review.pdf, Methylone

¹⁶ <http://www.get-rc.to/uk/25i-nbome.html>

¹⁷ <http://www.rschemicals.nl/>

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La Dimetilona es una catinona sintética, químicamente similar a la anfetamina. Específicamente, mantiene una relación estructural a la 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA).

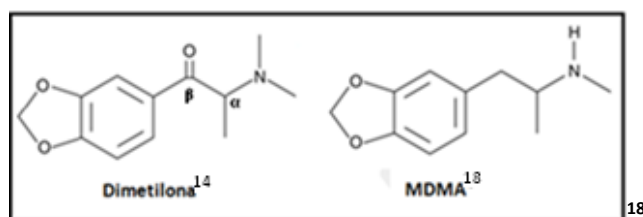


Figura 3. Comparación estructural de Dimetilona con 3,4 Metilendioxi metanfetamina (MDMA)

La Dimetilona mantiene una estrecha relación con otra catinona sintética, la Butilona, la cual tiene una modificación en el carbono alfa (etil en vez de metil), que la convierte en un isómero posicional de Dimetilona. La Butilona ha demostrado tener efectos tóxicos con un alto riesgo de producir una muerte relacionada con el estímulo del sistema nervioso involucrado con las catecolaminas (Paillet-Loilier y Cesbron, 2014).

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

En la literatura no académica, se ha señalado que esta sustancia puede ser administrada por vía oral, sublingual, nasal, intranasal e intravenosa (World Health Organization, 2014).

2.3 Métodos de síntesis u obtención

Hay escasa información de la síntesis de Dimetilona, aunque la síntesis base es similar a la de Metilona, la cual se obtiene a partir de 3,4-metilendioxi propiofenona.

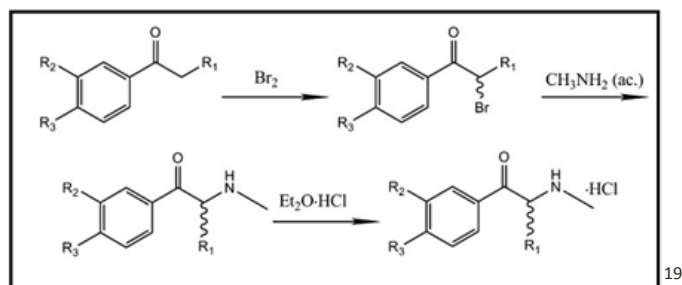


Figura 4. Síntesis química de Dimetilona a partir de 3,4 Metilendioxi propiofenona R1:CH2CH3, R2/R3:-OCH2O-

¹⁸ Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview

¹⁹ Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone

2.4 Precusores utilizados

- 3,4-metilenedioxipropiofenona

2.5 Sustancias químicas esenciales

- Diclorometano
- Bromina
- Metilamina
- Ácido Clorhídrico
- Bicarbonato de sodio

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile (presencia de precursores y sustancias químicas esenciales en ámbito industrial chileno)

La probabilidad de síntesis de Dimetilona en Chile es alta, debido a que los reactivos químicos (metilamina y bromina) se pueden adquirir en el comercio. El precursor 3,4 metilenedioxipropiofenona, también es de fácil de obtención, ya que está disponible en las páginas online de las principales empresas importadoras de reactivos de síntesis para laboratorios e investigación. A lo anterior, debe añadirse que es un procedimiento químico que no presenta un grado de complejidad elevado.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Estado del arte (enfoque farmacológico, referencias bibliográficas)

Al día de hoy es posible encontrar información sobre los efectos estimulantes de Dimetilona. Por ejemplo, el estudio realizado por Glennon en el año 2014, señala que mediante modificaciones estructurales complejas, la Dimetilona tendría efectos similares a su homólogo Metilona. En este informe, realizado en oocitos de ranas, se comprobó que la catinona sintética Dimetilona tiene una acción similar como agente de hiperpolarización sobre el neurotransmisor de dopamina que la Metilendioxipirovalerona.

3.2 Efectos terapéuticos

No existe información científica relevante que compruebe un uso terapéutico de la catinona sintética Dimetilona, aun cuando tendría un potencial uso como estimulador del sistema nervioso central (Glennon, 2014).

3.3 Efectos recreativos buscados

En literatura no académica, específicamente en Erowid²⁰, se menciona que la Dimetilona produce una estimulación menor con respecto a otras catinonas. Por tal razón, es probablemente que los consumidores tuviesen que ingerir una dosis mayor, reportando casos en que se ha alcanzado una dosis 200 mg para lograr un efecto deseado, como sentimientos positivos y cierta euforia con una duración de 5 horas (menor a lo producido por Metilona).

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

No existe información científica relevante que ratifique los efectos tóxicos que pudiese tener la catinona sintética Dimetilona, sin embargo existen estudios del homólogo estructural Metilona, que ha permitido comprobar sus efectos tóxicos a nivel celular cuando se utilizan altas concentraciones (Sogawa y Sogawa, 2011). Asimismo, el estudio de Carbone y Carstairs en el año 2013, demostró un caso de muerte por intoxicación relacionado con Metilona, la cual se detectó postmortem (0,07 mg / dl). Esta concentración se considera menor a los casos de los usuarios que se han reportado muertos por consumo de MDMA.

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile), publicado el 2013 por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (en adelante SENDA), no presenta datos o información sobre el consumo o uso de drogas sintéticas, relacionadas con los derivados sintéticos de catinonas (SENDA, 2013). En consultas adicionales a SENDA para el año 2014, concluyen que no se reportaron casos prevalentes de último año para catinonas sintéticas.

3.6 Análisis (similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas)

En Chile solo se han incorporado a nuestra legislación (mediante los Decretos antes mencionados) a los derivados naturales de la planta khat (catinona y catina), además del derivado semisintético metcatinona. Sin embargo, con excepción de anfepramina (dietilpropion) y pirivalerona, no se ha incorporado ningún derivado sintético de catinona.

Se ha demostrado que Butilona y Metilona producen hiperlocomoción (excesiva estimulación del sistema nervioso y disminución en el control motor) a través de la activación de los receptores serotoninérgicos y el aumento de la dopamina extracelular (Lopez y Martinez, 2012).

El estudio realizado por Lee y Chronister en el año 2015, proporcionó resultados sobre la evaluación de un rango de concentración tóxica de Etilona muy similar a Metilona.

²⁰ <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=102680>

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

Actualmente la catinona sintética Dimetilona, no se encuentra incluida en la lista II, del Convenio Sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, de las Naciones Unidas. Sin embargo, en marzo de 2015 se incluyó a la NSP Metilona, sustancia que mantiene una similitud estructural con Dimetilona²¹.

Por su parte, Estados Unidos cuenta con una regulación específica para Dimetilona. Esta no se encuentra en el listado de la CSA (Controlled Substances ACT), no obstante, en virtud de las atribuciones de la DEA, fue colocada en la lista I temporalmente, como un isómero posicional de Butilona²².

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

Actualmente el Decreto Supremo N° 867, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Dimetilona, dentro de la lista de drogas ilegales.

4.2.2 Control Administrativo

Por su parte, el Decreto Supremo N° 405, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Dimetilona, dentro de la lista de drogas sometidas bajo control de psicotrópicos.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

La Dimetilona al igual que Butilona, son nuevas sustancias psicoactivas que se han notificado en nuestro país (2014), lo que demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de derivados de catinonas sintéticas. En el caso de estas NSP, los consumidores adquieren estas drogas tratando de conseguir éxtasis (MDMA), pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. 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 (150 mg), por lo que el tráfico de tan solo medio kilo (equivalente a 3.333 dosis aprox.), significa poder recibir ingresos económicos equivalentes a 50 millones de pesos (15.000 pesos por dosis), este incentivo económico es una oportunidad para quienes quisieran realizar transacciones con las catinonas sintéticas.

²¹ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Letter_toUNSG_onECDD_June20_2014.pdf

²² http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf

5.2 Salud Pública

Información sobre Potencial Adictivo: La acción predominante de la mayoría de las catinonas sintéticas es actuar sobre los transportadores de dopamina, por lo que se asocian con un riesgo considerable de adicción (Simmler y Buser, 2013). En relación a la Dimetilona, si bien no existe un número importante de publicaciones sobre ella, lo similar de su estructura molecular con Butilona permite sugerir un potencial adictivo similar.

Información sobre Nivel de toxicidad: Informes clínicos demuestran la toxicidad aguda del sistema nervioso central y problemas cardiovasculares, debido a los abusos intensivos de catinonas sintéticas, en combinación con el alto riesgo de muerte relacionada con la intensiva estimulación de catecolaminas como dopamina y serotonina (Paillet-Loilier y Cesbron, 2014). Además, al tener una alta afinidad sobre receptores serotoninérgicos, tendría una alta probabilidad de provocar interacciones con fármacos antidepresivos cuando se administra de manera concomitante, potenciándose su acción y pudiendo provocar un Síndrome Serotoninérgico (Lopez y Martinez, 2012).

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, a la nueva sustancia psicoactiva: Dimetilona, 2-dimetilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona.

Bibliografía

- a) Carbone y Carstairs. (2013). Sudden cardiac death associated with methylone use. *Am J Forensic Med Pathol.* 34(1):26-8.
- b) Coppola y Mondola. (2012). Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “bath salts” or “plant food”. *Italia.* 1;211(2):144-9.
- c) Glennon. (2014). Bath salts, mephedrone, and methylenedioxypropylone as emerging illicit drugs that will need targeted therapeutic intervention. *Adv Pharmacol.* 69: 581–620.
- d) Instituto de Salud Pública (ISP, Ministerio de Salud). (2014). Peritos del ISP detectan dos nuevas drogas de abuso sintético. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://200.68.11.20/noticia/21424>
- e) JIFE (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes). (2010). Informe relativo a la disponibilidad de sustancias sometidas a fiscalización internacional 2010. Cap.3, Pág. 115.
- f) Kelly John. (2010). Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology. Wiley Online Library. Pág. 2-3.
- g) Lee y Chronister. (2015). Ethylone-Related Deaths: Toxicological Findings. *J Anal Toxicol.* 39(7): 567-71.
- h) López y Martínez. (2012). Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *Br J Pharmacol.* 167(2): 407-20. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481047/>
- i) Publimetro. (2014). Miao-Miao: El inocente nombre de la nueva droga sintética detectada en el país. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://www.publimetro.cl/nota/cronica/miau-miau-el-inocente-nombre-de-la-nueva-droga-sintetica-detectada-en-el-paisnbsp/xlQnkr!9SOtz9EgXU/>
- j) Sarkar y Schmued. (2010). Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview. *Curr Pharm Biotechnol.* 11(5): 460-9.
- k) Spiller y Ryan. (2011). Clinical experience with and analytical confirmation of “bath salts” and “legal highs” (synthetic cathinones) in the United States. Pág. 499-505
- l) Sogawa y Sogawa. (2011). Methylone and Monoamine Transporters: Correlation with Toxicity. *Curr Neuropharmacol.* 9(1): 58–62.
- m) Toennes y Harder. (2003). Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves. *Br J Clin Pharmacol;* 56(1): 125–130. Recuperado 23 de marzo 2015, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884326/>

Grupo de expertos N°: 2

Grupo de NSP: Catinonas Sintéticas

NSP N° 3: Metilona, 2-metilamino-1-[3,4-metilendioxfenil]-1-propanona y análogos

1. Antecedentes

1.1 Alcance

La sustancia analizada en este reporte corresponde a un derivado sintético de catinona, específicamente 2-metilamino-1-[3,4-metilendioxfenil]-1-propanona, conocida por su nombre común Metilona, la cual conserva la estructura molecular base de la catinona, con un grupo metilendioxi característico.

Las catinonas sintéticas, son drogas de síntesis que buscan ser alternativas legales a los derivados anfetamínicos, como metanfetamina y éxtasis (MDMA).

Sin perjuicio de lo anterior, el análisis propuesto puede ser utilizado para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de catinonas sintéticas que conserven el grupo metilendioxi, cuya configuración molecular y efectos se consideren similares.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Las catinonas de origen natural están presentes en la planta khat (*Catha edulis*), la cual se cultiva y se utiliza como una droga recreativa en el este de África y la Península Arábiga. Los alcaloides del tipo feniletilamina, de los cuales el principal constituyente es la catinona (2-amino-1-fenil-1-propanona) debido a su posible potencial de abuso, se encuentra prohibido en varias legislaciones de países europeos. En Chile, se incluyó en el Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud (Reglamento de Productos Psicotrópicos), y en el Decreto Supremo N° 867, que aprueba el reglamento de la ley N° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas.

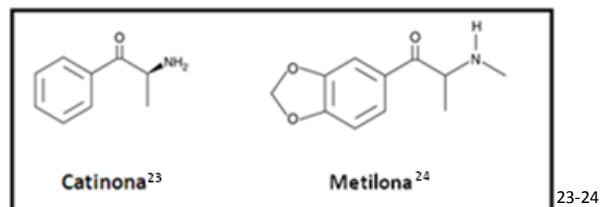


Figura 1. Comparación de estructura química de Catinona vs Metilona.

Las primeras catinonas sintéticas, como la metcatinona y la mefedrona, fueron sintetizadas a finales de 1920 y desde entonces, muchas otras moléculas se han producido, no obstante gran parte de las nuevas catinonas sintéticas no tienen un fin terapéutico, sino más bien recreativo con efectos adversos graves (Coppola y Mondola, 2012). Las Metilendioxifeniletilaminas sustituidas, son una gran clase química de derivados de las feniletilaminas, que actúan como entactógenos, psicodélicos, y/o estimulantes, dentro de los derivados sintéticos de catinonas. Una de las primeras en sintetizarse, fue la Metilona patentándose, en 1996 como agente antidepresivo y antiparkinsoniano (Kelly, 2010).

Las catinonas sintéticas, desde principios del año 2000, han aumentado considerablemente su uso, debido a que en algunos países sus legislaciones no han establecido su prohibición. Al igual que la cocaína o anfetaminas, los derivados sintéticos de catinonas son capaces de producir efectos estimulantes. El uso de Metilona se empezó a reportar alrededor del 2005, informándose casi conjuntamente en países como Japón, EE.UU y algunos países de Europa (WHO, 2014).

1.2.2 Panorama mundial

La Metilona empezó a reportarse formalmente en UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactiva (NSP) en el primer año de funcionamiento de este programa de reportes (2009). Esto aconteció en países como Canadá, Nueva Zelanda, Noruega, Finlandia, Australia, Reino Unido, Estados Unidos, Israel, Holanda y Croacia. Se podría entender que esta droga llevaba un tiempo importante en el mercado ilícito.

En páginas de compras *online* como Get-RC²⁵ y RS-chemicals²⁶, se pueden adquirir sustancias psicoactiva como Metilona, entre un valor de 3,60 y 3,99 euros la dosis (considerando una dosis de 150mg), lo que equivaldría a un precio promedio de \$ 3.000 pesos chilenos por dosis.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha no se han reportado oficialmente incautaciones de la catinona sintética Metilona. Según información ratificada por el laboratorio Químico de la Dirección Nacional de Aduanas, desde

²³ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Synthetic cathinones drug profile.

²⁴ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_14_Review.pdf of Methylone

²⁵ <http://www.get-rc.to/de/methylone-kaufen.html>

²⁶ <http://rc-chemical.com/goods/methylone/>

enero 2013 a junio 2015, no han tenido movimiento de importaciones y de exportaciones de ninguna catinona sintética.

Adicionalmente, el Departamento de Drogas perteneciente a Carabineros de Chile (OS7), informa que a nivel nacional por tráfico e incautaciones de Drogas Psicoactivas, entre los Años 2005 y 2014, no se ha establecido detenciones por infracción a la Ley s N° 20.000 en relación a Metilona.

2. Clasificación Química , Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La Metilona es una catinona sintética químicamente similar a la anfetamina, específicamente mantiene una relación estructural a la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA).

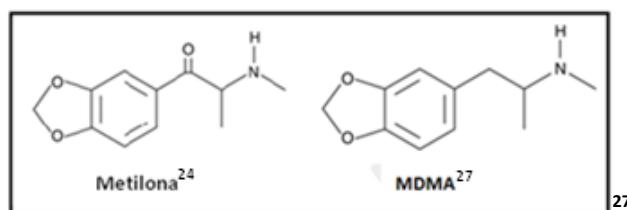


Figura 2. Comparación estructural de Metilona con 3,4 Metilendioximetanfetamina (MDMA)

Adicionalmente, existen otras catinonas sintéticas que mantienen similitudes estructurales y funcionales con Metilona, permitiendo sugerir equivalencia, tanto en los efectos que producen, como en los riesgos a los que se ven expuestos sus consumidores. Dentro de este grupo se puede mencionar: Etilona, Pentilona, Dibutilona, Eutilona, Propilbutilona, BMDB y BMDP. La similitud propuesta, se basa principalmente en la presencia de los grupos funcionales cetona y amino, Además del grupo funcional 3,4 metilendioxifenil que otorga una característica entactógena en todas ellas.

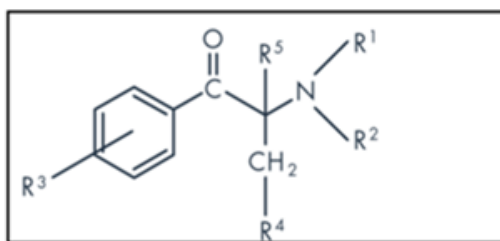


Figura 3. Estructura general de un derivado de catinona que muestra patrones de sustitución

²⁷ Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview.

Se puede comprender la similitud de estas 8 Nuevas Sustancias Psicoactivas descritas en la tabla N°1 con la figura número 3, la cual considera a la molécula estructural base de la catinona sintética, con la posibilidad de ser modificada en 5 tipos de sustituyentes o radicales (R1, R2, R3, R4 y R5).

Tabla N°1. Listado de Catinonas recomendadas para incluir en la lista de sustancias o drogas estupefacientes o sicotrópicas DTO-867*						
Nombre común - IUPAC	R1	R2	R3	R4	R5	
Metilona, 2-metilamino-1-[3,4-metilendioxfenil]-1-propanona	Metil	H	3,4-Metilenedioxi	H	H	
Etilona, 2-etilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona	Etil	H	3,4-Metilenedioxi	H	H	
Dibutilona, 2-dimetilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona	Metil	Metil	3,4-Metilenedioxi	Metil	H	
Eutilona, 2-etilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona	Etil	H	3,4-Metilenedioxi	Metil	H	
Pentilona, 2-metilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-pentanona	Metil	H	3,4-Metilenedioxi	Etil	H	
Propilbutilona, 2-propilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona	Propil	H	3,4-Metilenedioxi	Metil	H	
BMDB, 2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona	Etilbenceno	H	3,4-Metilenedioxi	Metil	H	
BMDP, 2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona	Etilbenceno	H	3,4-Metilenedioxi	H	H	

*Reportadas entre 2013-2015

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

En la literatura científica, se ha señalado que esta sustancia puede ser administrada por vía oral, sublingual, nasal, intranasal e intravenosa (World Health Organization, 2014).

2.3 Métodos de síntesis u obtención

La síntesis de Metilona se obtiene a partir de 3,4-metilenedioxipropiofenona.

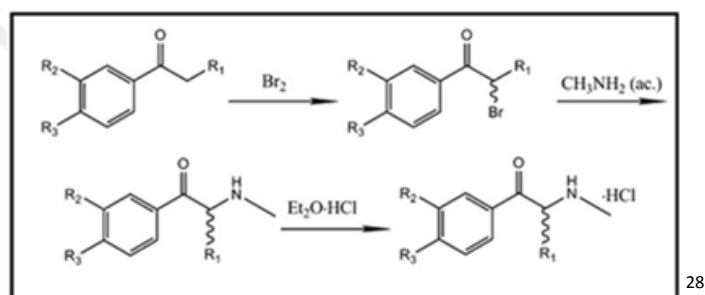


Figura 4. Síntesis química de Metilona a partir de 3,4 Metilenedioxipropiofenona R₁:CH₂CH₃, R₂/R₃:-OCH₂O-

2.4 Precusores utilizados

- 3,4-metilenedioxipropiofenona

2.5 Sustancias químicas esenciales

- Diclorometano
- Bromina
- Metilamina
- Ácido Clorhídrico
- Bicarbonato de sodio

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile (presencia de precursores y sustancias químicas esenciales en ámbito industrial chileno)

La probabilidad de síntesis de Metilona, en Chile es alta, debido a que los reactivos químicos (metilamina y bromina) se pueden adquirir en el comercio. El precursor 3,4 metilenedioxipropiofenona está disponible en las páginas *online* de las principales empresas importadoras de reactivos de síntesis para laboratorios e investigación. A lo anterior, se debe añadir que se trata de un procedimiento químico que no presenta un grado de complejidad elevado.

3. **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1 Estado del arte (enfoque farmacológico, referencias bibliográficas)

Actualmente, existe bastante información respecto a la catinona sintética Metilona. Desde el año 2005, comienza a detectarse en la comunidad científica un interés por el conocimiento de

²⁸ Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone

catinonas sintéticas, en donde se ratifica su abuso y preocupación por sus posibles efectos tóxicos y letales comparados con el derivado anfetaminico MDMA. No obstante lo anterior, el estudio de Bossong y Van Dijk en ese mismo año, pone en evidencia el análisis reportado por consumidores, en donde subjetivamente los usuarios definen que los efectos de ambas drogas no son completamente idénticos.

En el año 2012, la información científica respecto a Metilona resulta ser más relevante. Así, ensayos de liberación *in vitro* utilizados en ratas, revelaron que Metilona en conjunto con Mefedrona tienen una potencia y selectividad sobre receptores dopaminérgicos, similar a MDMA. Sin embargo, el resultado más importante se relaciona con la magnitud del efecto sobre los receptores 5-HT (serotoninérgicos) los cuales resultan ser mayor con las catinonas sintéticas (Baumann y Ayestas, 2012).

3.2 Efectos terapéuticos

Un estudio realizado por Gatch y Taylor de la Universidad de North Texas en el 2013, menciona a la catinona sintética Metilona, como droga con efectos estimulantes, dependiente de dosis vs actividad locomotora. Se estimó que en dosis de 3 a 30 mg/kg se logra un efecto significativo cuando se administra vía parenteral, obteniéndose un efecto a los 10 minutos después de la inyección con una duración entre 60 a 120 minutos.

3.3 Efectos Recreativos buscados

En literatura no académica, específicamente en Erowid²⁹, se menciona que Metilona produce una estimulación asociada a una euforia controlada, placer, felicidad con una duración aproximada de 180 minutos. Otros usuarios describen efectos positivos como una euforia relajada y aumento de la percepción auditiva.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Un estudio realizado en el Reino Unido en el año 2014, demostró que dentro de 120 casos, la catinona sintética Metilona quedo en el décimo lugar, como la mayor droga detectada en orina y sangre post-mortem, tras Mefedrona y MDPV (Elliott y Evans, 2014).

La investigación realizada en la Universidad de Laval de Quebec por Boulanger y St-Onge, en el año 2012, expuso un caso de un paciente que presento convulsiones e hiponatremia severa. Estas patologías se pueden relacionar con las características patológicas de intoxicación con MDMA. Sin embargo, la Metilona puede manifestar otras reacciones neurológicas, como toxicidad serotoninérgica, relacionándose con rabdomiolisis, explicado por la excesiva actividad serotoninérgica que resulta en un aumento de hiperactividad motora.

²⁹ <https://www.erowid.org/chemicals/methylone/>

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2013 por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), no presenta datos o información sobre el consumo o uso de drogas sintéticas derivadas de la feniletilamina, relacionadas con catinonas sintéticas (SENDA, 2013). En consultas adicionales a SENDA para el año 2014, concluyen que no se reportaron casos de consumo de catinonas sintéticas en el último año.

3.6 Análisis (similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas)

En julio de 2011, la DEA incorporó al programa temporal a Mefedrona, Metilona y MDPV, debido a que se comercializaban productos de sales de baño que contenían estas catinonas sintéticas. Cuatro meses después, en febrero de 2012, un nuevo producto de sales de baño fue lanzado por la misma empresa, pero en esta ocasión la Metilona fue reemplazada por pentedrona como el ingrediente activo (Poklis y Wolf, 2015). A pesar de suceder esto en el año 2012, el comportamiento de los fabricantes de estas drogas no ha cambiado. Demostrativo es, en este sentido, un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2014, donde se revela que los productos que señalan contener catinonas sintéticas varían en sus composiciones constantemente, encontrándose múltiples catinonas como por ejemplo la Metilona (Schneir y Casagrande, 2014).

Lo mismo se evidenció en otro estudio en Europa el mismo año, en que la variabilidad cualitativa y cuantitativa en los productos vendidos con el mismo nombre comercial en los Smartshops es constante. Además, este estudio comparó la toxicidad en hepatocitos de rata, de los distintos derivados de catinonas sintéticas en donde Metilona con un valor de EC50 (concentración efectiva media) de 1,18 mM, demostró ser menos potente que MDPV y pentedrona. Sin perjuicio de ello, estos valores eran similares a la toxicidad producida con la MDMA. Estas mezclas contribuyen de forma aditiva al efecto toxicológico general.

El problema mayor, se advierte en la posibilidad de vender estos productos sin que los usuarios puedan identificar lo que están consumiendo realmente (Araújo y Valente, 2014). Los usuarios no tienen conciencia de esto, por lo que el producto no les produciría desconfianza y con ello no prestarían atención al riesgo mayor que conlleva el consumo de estas nuevas sustancias psicoactivas mezcladas.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

La catinona sintética Metilona se incorporó en marzo del año 2015 en la lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, de las Naciones Unidas³⁰.

En Estados Unidos, desde el año 2013, la Metilona se encuentra en el listado I, de la CSA (Controlled Substances ACT)³¹.

En el año 2010, en Europa el OEDT (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías) sometió a vigilancia 15 catinonas sintéticas, incluyendo a la Metilona. Además en el contexto de iniciativas para prevenir el uso indebido de sustancias legales, en mayo de 2010, el Gobierno de Irlanda sometió a fiscalización la Metilona³².

Tailandia, por su parte, en el año 2013, decidió incluir a la Metilona en su lista nacional de sustancias fiscalizadas³³.

4.2 Regulación en Chile

4.2.1 Control Penal

Actualmente el Decreto Supremo N° 867, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Metilona, dentro de la lista de drogas ilegales.

4.2.2 Control Administrativo

En este ámbito, a la fecha, el Decreto Supremo N° 405, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Metilona dentro de la lista de drogas sometidas bajo control de psicotrópicos.

5 Consideraciones Finales

La catinona sintética Metilona, no ha sido detectada en nuestro país a la fecha, no obstante se han reportado en Sudamérica (Brasil) y en países Europeos como España, Francia e Italia, además de países Asiáticos durante el año 2015. Si bien la Metilona tiene un efecto menor sobre neurotransmisores como Dopamina y Noradrenalina, comparada con otras anfetaminas, su combinación con derivados anfetaminicos tiene un efecto sinérgico sobre las células nerviosas, aumentando su potencial neurotóxico y riesgos de Síndrome Serotoninérgico (Sogawa, 2011).

5.1 Seguridad Ciudadana

Pese a que no se han realizado incautaciones de Metilona, se han notificado catinonas sintéticas (Dimetilona y Butilona) en nuestro país (2014). Ello demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de derivados de catinonas sintéticas. En el caso de estas NSP,

³⁰ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Letter_toUNSG_onECDD_June20_2014.pdf

³¹ http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf

³² Informe de drogas 2010, JIFE

³³ Informe de drogas 2013, JIFE

los consumidores adquieren estas drogas tratando de conseguir éxtasis (MDMA), pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. 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 (150 mg), por lo que el tráfico de apenas medio kilo (equivalente a 3.333 dosis aprox.), significa poder recibir ingresos económicos altísimos, considerando que esta droga puede ser vendida como MDMA. Este incentivo económico, es una oportunidad para quienes quisieran realizar transacciones con las catinonas sintéticas.

5.2 Salud Pública

Información sobre Potencial Adictivo: Existen estudios que revelan que Metilona puede poseer un potencial adictivo similar o superior a la MDMA. Específicamente, el estudio realizado por Watterson y Hood en el 2012, concluyeron que existen patrones de auto-administración que sugieren que este fármaco puede tener un menor potencial de abuso y uso compulsivo.

Información sobre Nivel de toxicidad: Informes clínicos demuestran la toxicidad aguda del sistema nervioso central y problemas cardiovasculares, debido a los abusos intensivos de catinonas sintéticas, en combinación con el alto riesgo de muerte relacionada con la intensiva estimulación de catecolaminas como Dopamina y Serotonina (Paillet-Loilier y Cesbron, 2014).

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, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 , a las siguientes sustancias:

1. Metilona, 2-metilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona
2. Etilona, 2-etilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona
3. Dibutilona, 2-dimetilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona
4. Eutilona, 2-etilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona
5. Pentilona, 2-metilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-pentanona
6. Propilbutilona, 2-propilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona
7. BMDB, 2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona
8. BMDP, 2-bencilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-propanona

Bibliografía

- a) Araújo y Valente. (2014). *Raising awareness of new psychoactive substances: chemical analysis and in vitro toxicity screening of 'legal high' packages containing synthetic cathinones*. Arch Toxicol. 89(5): 757-71
- b) Baumann y Ayestas. (2012). *The Designer Methcathinone Analogs, Mephedrone and Methylone, are Substrates for Monoamine Transporters in Brain Tissue*. National Institutes of Health, Baltimore, USA. Neuropsychopharmacology 37, 1192–1203.
- c) Bossong y Van Dijk. (2005). *Methylone and mCPP, two new drugs of abuse?*. Addiction Biology. (10)321-323
- d) Boulanger y St-Onge. (2012). *Seizures and Hyponatremia Related to Ethcathinone and Methylone Poisoning*. Université Laval, Quebec, Canada. J. Med. Toxicol. 8: 59–61.
- e) Coppola y Mondola. (2012). *Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food"*. Toxicol Lett. 1; 211(2): 144-9.
- f) Elliott y Evans (2014). *A 3-year review of new psychoactive substances in casework*. ROAR Forensics Ltd, Malvern Hills Science Park, Worcestershire, UK. Forensic Sci Int.
- g) Gatch y Taylor. (2013). *Locomotor Stimulant and Discriminative Stimulus Effects of "Bath Salt" Cathinones*. University of North Texas Health Science, USA.
- h) Instituto de Salud Pública (ISP, Ministerio de Salud). (2014). *Peritos del ISP detectan dos nuevas drogas de abuso sintético*. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://200.68.11.20/noticia/21424>
- i) Kelly John. (2010). *Cathinone derivatives: A review of their chemistry, pharmacology and toxicology*. Wiley Online Library. Pág. 2.
- j) López y Martínez. (2012). *Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone*. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481047/>
- k) Poklis y Wolf. (2015). *Analysis of the First- and Second-Generation Raving Dragon Novelty Bath Salts Containing Methylone and Pentedrone*. J Forensic Sci. Pág. 234-240.
- l) Publimetro. (2014). *Miau-Miau: El inocente nombre de la nueva droga sintética detectada en el país*. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://www.publimetro.cl/nota/cronica/miau-miau-el-inocente-nombre-de-la-nueva-droga-sintetica-detectada-en-el-paisnbspxlQnkr!9SOtz9EgXU/>
- m) Sarkar y Schmued. (2010). *Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview*. Curr Pharm Biotechnol. (5): 460-9.
- n) Schneir y Casagrande. (2014). *Comprehensive analysis of "bath salts" purchased from California stores and the internet A.*, University of California. Clin Toxicol (Phila). 52(7): 651-8.
- o) Sogawa. (2011). *Methylone and Monoamine Transporters: Correlation with Toxicity*. Curr Neuropharmacol. 9(1): 58–62.
- p) Spiller y Ryan. (2011). *Clinical experience with and analytical confirmation of "bath salts" and "legal highs" (synthetic cathinones)*. Estados Unidos. Recuperado el 25 de agosto 2015, de: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15563650.2011.590812>

- q) Toennes y Harder. (2003). *Pharmacokinetics of cathinone, cathine and norephedrine after the chewing of khat leaves*. Recuperado 25 de agosto 2015, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1884326/>
- r) Watterson y Hood. (2012). *The Reinforcing and Rewarding Effects of Methylone, a Synthetic Cathinone Commonly Found in "Bath Salts"*. J Addict Res Ther.
- s) World Health Organization (WHO). 2014. *Methylone (bk-MDMA) Critical Review Report*.

Grupo de expertos N°: 2

Grupo de NSP: Catinonas Sintéticas

NSP N° 4: Mefedrona, 2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)-1-propanona y análogos

1. Antecedentes

1.1 Alcance

La sustancia analizada en este reporte corresponde a un derivado sintético de catinona, específicamente: 2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)-1-propanona, conocida por su nombre común Mefedrona, la cual conserva la estructura molecular base de la catinona, con un sustituyente en el benceno, mayoritariamente en la posición “para”.

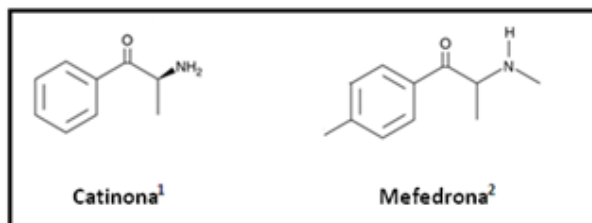
Las catinonas sintéticas son drogas de síntesis que buscan ser alternativas legales a los derivados anfetaminicos, como metanfetamina y éxtasis (MDMA).

Sin perjuicio de lo anterior, el análisis propuesto puede ser utilizado para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de catinonas sintéticas, que conserven el grupo metilendioxi, cuya configuración molecular y efectos se consideren similares.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Las catinonas de origen natural están presentes en la planta khat (*Catha edulis*), la cual se cultiva y se utiliza como una droga recreativa en el este de África y la Península Arábiga. Los alcaloides del tipo feniletilamina, de los cuales el principal componente es la catinona (2-amino-1-fenil-1-propanona) debido a su posible potencial de abuso, se encuentra prohibido en la legislación de varios países europeos. En Chile, está incluida en el Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud (Reglamento de Productos Psicotrópicos), y en el Decreto Supremo N° 867 que aprueba el reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas.

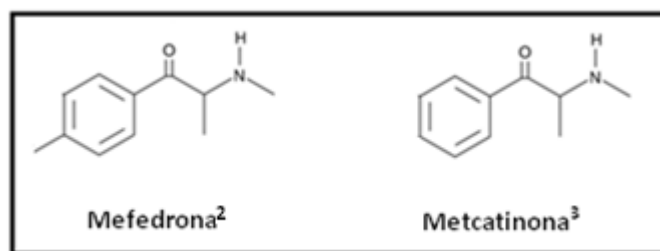


1-2

Figura 1. Comparación de estructura química de Catinona vs Mefedrona.

Las primeras catinonas sintéticas, como la Mefedrona y la Metcatinona, fueron sintetizadas a finales de 1920 y desde entonces, muchas otras moléculas se han producido. Sin embargo, se debe hacer presente que gran parte de las nuevas catinonas sintéticas no tienen un fin terapéutico, sino más bien recreativos con consecuencias adversas graves (Coppola y Mondola, 2012).

La Mefedrona y la Metcatinona, son nuevas sustancias psicoactivas que actúan como activadores del sistema nervioso central. Estas sustancias comenzaron a desarrollarse en la mayoría de los países desarrollados antes del año 2010, destacándose como drogas legales en comparación a derivados anfetaminicos como la metanfetamina.



3

Figura 2. Similitud estructural de los derivados sintéticos de catinona Mefedrona vs Metcatinona

Las catinonas sintéticas, desde principio del año 2000, han aumentado considerablemente su uso, debido a que las legislaciones de algunos países no las han prohibido. Al igual que la cocaína o anfetaminas, los derivados sintéticos de catinonas son capaces de producir efectos estimulantes.

1.2.2 Panorama mundial

La Mefedrona fue reportada según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactiva (NPS) por primera vez en el año 2008, en Australia y luego en el año 2009 en Israel, EEUU, Canadá y 10 países Europeos, lo que demuestra la rápida popularidad que alcanzó esta catinona sintética en el mundo.

¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Synthetic cathinones drug profile

² Europol–EMCDDA Joint Report on a new psychoactive substance: 4-methylmethcathinone (mephedrone)

³ <http://europepmc.org/abstract/MED/15919169%20Methcathinone>

En páginas de compras *online* como Meow (Inglaterra)⁴, se puede adquirir la sustancia psicoactiva Mefedrona a un valor de 1,58 libras (considerando una dosis de 150mg), cuando se compra sobre 7 gramos (lo que equivale aproximadamente a 1.700 pesos chilenos).

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha, no se han reportado oficialmente incautaciones o decomisos de la catinona sintética Mefedrona. Según información ratificada por el laboratorio Químico de la Dirección Nacional de Aduanas, desde enero 2013 a junio 2015, no han tenido movimiento de importaciones y de exportaciones de ninguna catinona sintética.

Adicionalmente, el Departamento de Drogas perteneciente a Carabineros de Chile (OS7), informa que a nivel nacional, por tráfico e incautaciones de Drogas Psicoactivas entre los Años 2005 y 2014, no se ha establecido detenciones por infracción a la Ley N° 20.000 en relación a Mefedrona.

2. Clasificación Química , Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La Mefedrona es una catinona sintética químicamente similar a la anfetamina, específicamente mantiene una relación estructural a la 4-Metilmetanfetamina (4-MMA). La diferencia se debe a la presencia en el carbono beta de una cetona.

La Mefedrona contiene un centro quiral en el carbono C-2 de la cadena lateral propano, de manera que existen dos enantiómeros: R-Mefedrona y S-Mefedrona. Debido a la similitud con la catinona, se considera que la forma S, tendría mayor potencia que la forma R.

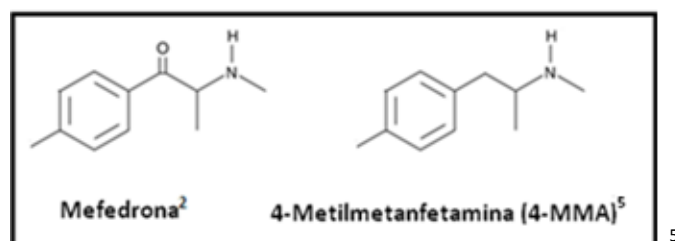


Figura 3. Comparación estructural de Mefedrona con 4-Metilmetanfetamina (4-MMA)

Específicamente, la catinona sintética Mefedrona es producida por la sustitución en la posición 4 del anillo aromático que originalmente presenta (catinona) un hidrógeno por un grupo metilo, y lleva una estructura molecular similar a otras catinonas sintéticas que mantienen similitudes estructurales y funcionales, permitiendo sugerir equivalencia tanto en los efectos que producen, como en los riesgos a los que se ven expuestos sus consumidores. Dentro de este grupo, se

⁴ <http://buy-mephedrone-online.co.uk/price-list/>

⁵ Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone

pueden mencionar: Fledrona, Fluorometcatinona, Etilmetcatinona, Dimetilmetcatinona, Etilbufedrona, Isopentredona, Pentredona, 3-Metilmetcatinona, Metilecatinona, Metedrona y Bufedrona. La similitud propuesta, se basa principalmente en la presencia de los grupos funcionales cetona y amino. Además de los sustituyentes en el benceno, mayoritariamente en la posición “para”, que podría otorgarle un mejoría en el transporte y unión a receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos (Saha y Partilla, 2015).

Asimismo, existen otros derivados de catinonas sintéticas que tienen uso médico, como Dimetilpropion, Etilpropion, Bupropion y Dietilpropion. Este último se encuentra bajo control en el Decreto Supremo N° 405 del Reglamento de Productos Psicotrópicos de 1988 y en el Decreto Supremo N° 867 que aprueba el reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas.

En cuanto a las catinonas sintéticas Dimetilpropion, Etilpropion y Bupropion, solo la última presenta un registro aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP), y su venta es bajo receta médica retenida. Los pacientes que se encuentra en tratamiento con Bupropion, presentan un evento adverso importante relacionado a las convulsiones y según el estudio de Fava y Rush realizado en el 2005, este se presenta en un 0.4% (4/1000) de los pacientes en tratamientos, cuando se administran dosis de 300 a 450 mg / día; sin embargo, la tasa de convulsiones aumenta considerablemente cuando se administran dosis por encima de este nivel. Sin duda el abuso de esta catinona sintética a pesar de tener un uso terapéutico considera un potencial daño a la salud.

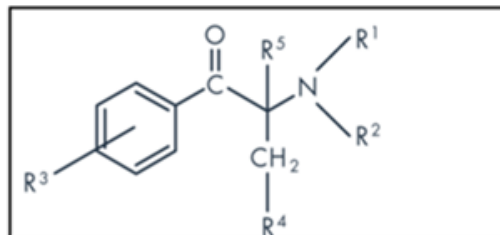


Figura 4. Estructura general de un derivado de catinona que muestra patrones de sustitución

Se puede comprender la similitud de estas Nuevas Sustancias Psicoactivas descritas en la tabla N°1 con la figura número 4, la cual considera a la molécula estructural base de la catinona sintética, con la posibilidad de ser modificada en 5 tipos de sustituyentes o radicales (R1, R2, R3, R4 y R5).

Tabla N°1. Listado de Catinonas recomendadas para incluir en la lista de sustancias o drogas estupefacientes o sicotrópicas DTO-867*

Nombre común - IUPAC	R1	R2	R3	R4	R5
Mefedrona, 2-metilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanona	Metil	H	4-Metil	H	H
Metedrona, 2-metilamino-1-(4-metoxifenil)-1-propanona	Metil	H	4-Metoxifenil	H	H
Flefedrona, 2-metilamino-1-(4-fluorofenil)-1-propanona	Metil	H	4-F	H	H
Fluorometcatinona, 2-metilamino-1-(3-fluorofenil)-1-propanona	Metil	H	3-F	H	H
Etilmetcatinona, 2-metilamino-1-(fenil)-1-propanona	Metil	H	4-Etil	H	H
Dimetilmetcatinona, 2-metilamino-1-(3,4-dimetilfenil)-1-propanona	Metil	H	3,4-Dimetil	H	H
Etilbufedrona, 2-etilamino-1-(fenil)-1-butanona	Etil	H	H	Metil	H
Pentedrona, 2-metilamino-1-(fenil)-1-pentanona	Metil	H	H	Etil	H
3-Metilmetcatinona, 2-metilamino-1-(3-metilfenil)-1-propanona	Metil	H	3-Metil	H	H
Metiletcatinona, 2-etilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanona	Etil	H	4-Metil	H	H
Bufedrona, 2-metilamino-1-(fenil)-1-butanona	Metil	H	H	Metil	H
Dimetilpropion, 2-dimetilamino-1-(fenil)-1-propanona	Metil	Metil	H	H	H
Etilpropion, 2-etilamino-1-(fenil)-1-propanona	Etil	H	H	H	H
Isopentedrona, 2-metilamino-1-(fenil)-2-pentanona	Metil	H	H	Etil	H
Bupropion, 1-(3-clorofenil)-2-(tertbutilamino)-1-propanona	Terbutil	H	3-Cloro	H	H

*Reportadas en el año 2014-2015

Las moléculas de las metil-catinonas, son considerablemente más hidrófilas que las moléculas de las metil-anfetaminas, lo que puede explicar las dosis más altas necesarias para demostrar efectos similares. La presencia de una cetona en la cadena lateral le otorga una mayor calidad de interacción con neurotransmisores (planaridad molecular) lo que contribuye a una mayor toxicidad (Gibbons y Zloh, 2010).

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

La sal de hidrocloreto de Mefedrona es un polvo blanco o ligeramente coloreado. El polvo es fácilmente soluble en agua y por lo tanto puede ser disuelto antes de poder ser administrado por vía oral/rectal o parenteral (World Health Organization, 2014).

La Mefedrona es utilizada por la ruta oral, insuflación nasal, inyección intramuscular, inyección intravenosa y por la vía rectal. Usuarios han utilizado vías mixtas en un único periodo de recreación (oral, nasal y rectal), según lo reportado en el Informe sobre la evaluación de riesgos de la Mefedrona (EMCDDA, 2011).

2.3 Métodos de síntesis u obtención

Existen al menos dos métodos descritos en la literatura. La síntesis de la mefedrona, a través del método de Saem de Burnaga Sánchez (1929), el cual consiste en la α -bromación de 4-metilpropiofenona seguido por reacción del compuesto resultante (4-metil-2-bromopropiofenona) con hidrocloreto de metilamina y trietilamina para producir 4- metilmeccatinona. Para la etapa final del recristalizado se utiliza cloruro de hidrógeno. El producto resultante es siempre racémica. El otro método, es el de Hartung y Crossley (1935), el cual utiliza como precursor propiofenona para formar una molécula con un radical propadrin en el anillo sustituido.

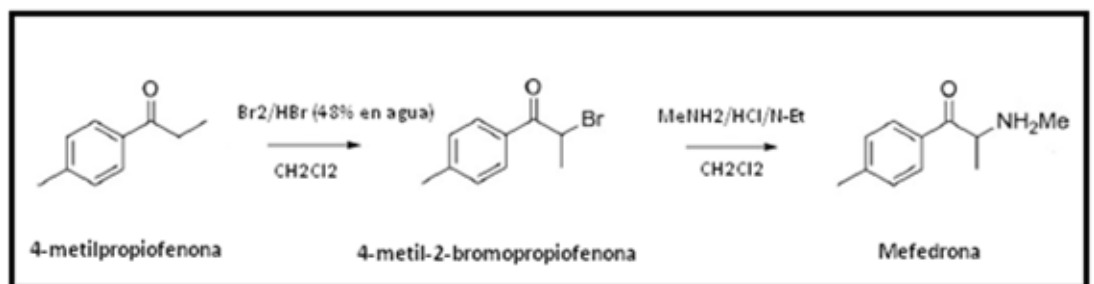


Figura 5. Síntesis química de Mefedrona a partir 4-metilpropiofenona

⁶ Santali y Cadoganb. (2011). *Synthesis, 4-methylmethcathinone (mephedrone)*:

2.4 Precusores utilizados

- 4- metilpropiofenona

2.5 Sustancias químicas esenciales

- Cloruro de Hidrogeno
- Hidrocloruro de metilamina
- Trietilamina

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile (presencia de precursores y sustancias químicas esenciales en ámbito industrial chileno)

La probabilidad de síntesis de Mefedrona en Chile es alta, debido a que los reactivos químicos (Hidrocloruro de metilamina y trietilamina) se pueden adquirir en el comercio. El precursor 4- metilpropiofenona y propiofenona están disponibles en las páginas *online* de las principales empresas importadoras de reactivos de síntesis para laboratorios e investigación. A lo anterior se suma que es un procedimiento químico que no presenta un grado de complejidad elevado.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Estado del arte (enfoque farmacológico, referencias bibliográficas)

Actualmente existe bastante información respecto a la catinona sintética Mefedrona. Por ejemplo, un estudio realizado en animales por Den Hollander y Rozov en el 2012, demostró que la administración de 30 mg por kilogramo de Mefedrona en ratas era capaz de producir una reducción en el rendimiento de la memoria de trabajo. Si bien la dosis expuesta en el estudio es mayor que la usualmente consumida por usuarios recreativos (150-200 mg) se estima que estas pueden de igual forma llegar a producir serios efectos adversos. Algunos de estos efectos son: aumentos de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y del diámetro de la pupila (pero no de la temperatura) produciendo efectos más intensos que la MDMA (Papaseit y Perez, 2014).

En comparación con otras drogas de abuso, la Mefedrona tiene una preferencia por la recaptación de neurotransmisores especialmente ligada a la dopamina, comparándose con drogas más comunes activadoras del sistema nervioso central, como la cocaína y metanfetamina. Esta afinidad por dopamina, diferencia a Mefedrona de otras catinonas sintéticas, como lo son Metcatinona y Metilona, las cuales tienen una selectividad mayor por serotonina como lo tienen MDMA (Dybdal-Hargreaves y Holder, 2012).

La Mefedrona se metaboliza por N-desmetilación a una amina primaria, reduciendo la cetona al alcohol correspondiente. Estos alcoholes formados de la oxidación de la Mefedrona se conjugan como glucurónidos y sulfatos (Katz y Bhattacharya, 2014).

3.2 Efectos terapéuticos

Además de un efecto sobre la dopamina, la Mefedrona tiene un efecto sobre la inhibición de la recaptación de noradrenalina, lo que sugiere un efecto simpático más marcado, otorgándole una potencial uso terapéutico como activador cerebral, el cual es mayor que otras catinonas sintéticas (López y Martínez, 2012).

3.3 Efectos Recreativos buscados

En literatura no académica, específicamente en Erowid⁷, se menciona que Mefedrona produce una estimulación mayor con respecto a otras catinonas, eso puede explicar su especial popularidad y prevalencia en uso con respecto a otras catinonas, con dosis de 200 mg se consigue un efecto deseado con moderada euforia, mejora del estado de alerta y aumento de percepción auditiva, con una duración cercana a las 3 horas.

Un estudio realizado en España por Papaseit y Perez en el 2014, demostró que con una dosis de 150 a 200 mg, se puede obtener un efecto de euforia placentera con la Mefedrona, generando leves cambios en las percepciones, pero no alucinaciones. La circunstancia de no alcanzar algunos efectos recreativos, puede conllevar a un aumento de dosis por parte de los usuarios, lo que ocasionaría una alta posibilidad de desarrollar efectos tóxicos en el organismo.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Si bien los efectos adversos son dosis dependiente, los usuarios consumidores de Mefedrona han presentado aumento de actividad motora y hasta incluso reportes de convulsiones a dosis regulares. Efectos adversos a nivel cardiovascular son comunes, como aumento de presión arterial y taquicardia (Jerry et al, 2012).

A nivel del sistema nervioso central se han presentado efectos adversos como psicosis (Freemanetal y Loeffler, 2012)

El estudio realizado por Martínez y Clemente en el 2012, comprobó que el síndrome serotoninérgico se produce cuando se administran altas dosis y de manera repetitiva. Aunque la administración repetitiva de Mefedrona puede provocar una hipertermia similar a la producida por MDMA, pero en dosis mayores.

Un caso fatal reportado en Italia y estudiado por Gerace y Petrarulo en el 2014, concluye que la Mefedrona se encontró en todos los fluidos analizados lo que demuestra una buena distribución de la catinona sintética en todo el cuerpo, lo que da entender que se trata de una droga con un alto potencial tóxico.

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile), publicado el 2013 por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA),

⁷ https://www.erowid.org/chemicals/4_methylmethcathinone/

no presenta datos o información sobre el consumo o uso de drogas sintéticas derivadas de la feniletilamina, relacionadas con catinonas sintéticas (SENDA, 2013). En consultas adicionales a SENDA para el año 2014, concluyen que no se reportaron casos de consumo de catinonas sintéticas en el último año.

3.6 Análisis (similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas)

En julio de 2011, la DEA incorporó al programa de control temporal a Mefedrona, Metilona y MDPV, debido a que se comercializaban productos de sales de baño que contenían estas catinonas sintéticas.

La Mefedrona se utiliza para imitar los efectos de otras drogas controladas como la cocaína, éxtasis y la metanfetamina. La mayor cantidad de catinonas se producen en China y los países del sudeste asiático y pueden ser adquiridas por internet. No solo preocupan los efectos adversos de estas drogas, sino que también la identificación y el mal etiquetado, a veces intencional, en la venta de este tipo de catinonas sintéticas.

Un estudio realizado el presente año (2015) por Pail y Costa, comparó los efectos producidos por Mefedrona y Metedrona. La similitud en el mecanismo de acción sobre los sustratos no selectivos de los transportadores de monoaminooxidasas, genera una liberación de neurotransmisores de manera similar, no obstante los efectos farmacológicos de la Mefedrona se relacionan con efectos ansiolíticos, mientras que Metedrona indujo acciones ansiogénicas.

Existen otras catinonas sintéticas de estructura similar a Mefedrona como 3-FMC (3-Fluorometcatinona) reportada en el 2015 en Malasia, 4-FMC (Flefedrona) reportada en el 2015 en España y la mencionada Metedrona, las cuales comparten importantes propiedades farmacológicas, lo que sugiere que pueden ser igual de perjudicial (Marusich y Grant, 2012).

4. **Estatus Legal**

4.1 Regulación Mundial

La catinona sintética Mefedrona se incorporó en marzo del 2015 en la lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, de las Naciones Unidas⁸.

En Estados Unidos, desde el 2013, la Mefedrona se encuentra en el listado I, de la CSA (Controlled Substances ACT)⁹.

En el 2010, La Mefedrona fue sometida a fiscalización nacional en Alemania, Austria, Croacia, Dinamarca, Estonia, la Federación de Rusia, Francia, Irlanda, Rumania, el Reino Unido y Suecia¹⁰.

⁸ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Letter_toUNSG_onECDD_June20_2014.pdf

⁹ http://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf

¹⁰ Informe de drogas 2010, JIFE

También en el año 2010, en Europa el OEDT (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías) sometió a vigilancia 15 catinonas sintéticas, incluyendo a la Mefedrona. Al respecto la OEDT y a la OMS en conjunto muestran preocupación por la nueva tendencia en el abuso de sustancias y recomiendan a los gobiernos que todavía no lo hubieran hecho, a someter a fiscalización nacional la Mefedrona¹¹.

En 2012, la Mefedrona se sometió a fiscalización en Finlandia y los Países Bajos¹².

El Gobierno Brasileño en el año 2012, incluyó la sustancia psicoactiva Mefedrona en la lista de sustancias cuyo uso está prohibido¹³.

Tailandia en el 2013, decidió incluir a la Mefedrona en su lista nacional de sustancias fiscalizadas¹⁴. Por último, en Australia, el año 2013 la Mefedrona ha concentrado considerablemente la atención pública, por lo que se estudió incluirla en las listas de control de drogas¹⁵.

4.2 Regulación en Chile

4.2.1 Control Penal

Actualmente el Decreto Supremo N° 867, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Mefedrona, dentro de la lista de drogas ilegales.

4.2.2 Control Administrativo

Por su parte, el Decreto Supremo N° 405, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la Mefedrona, dentro de la lista de drogas sometidas bajo control de psicotrópicos.

5. **Consideraciones Finales**

La catinona sintética Mefedrona no ha sido detectada en nuestro país a la fecha. No obstante ello, se han reportado en Europa (Francia) y en países Asiáticos (Myanmar y Malasia) durante el 2015. Específicamente, estos derivados de catinonas sintéticas han demostrado tener efectos adversos que pueden resultar fatales, como lo demostrado por el estudio realizado en el Reino Unido por James y Adams, en donde se les relaciona a problemas cardiacos y convulsiones. Además su uso concomitante con alcohol aumenta los riesgos cardiovasculares.

5.1) Seguridad Ciudadana

Si bien no se han detectado incautaciones de Mefedrona, si se han notificado catinonas sintéticas (Dimetilona y Butilona) en nuestro país (2014), lo que demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de derivados de catinonas sintéticas. En el caso de estas NSP, los consumidores adquieren estas drogas tratando de conseguir éxtasis (MDMA), pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. Por otro lado, las

¹¹ *Idem.*

¹² Informe de drogas 2013, JIFE

¹³ Informe de drogas 2012, JIFE

¹⁴ Informe de drogas 2013, JIFE

¹⁵ *Idem.*

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 (150 mg), por lo que el tráfico de apenas medio kilo (equivalente a 3.333 dosis aprox.) significa poder recibir ingresos económicos altísimos, considerando que esta droga puede ser vendida como MDMA. Este incentivo económico es una oportunidad para quienes quisieran realizar transacciones con las catinonas sintéticas.

5.2) Salud Pública

Información sobre potencial adictivo: El uso intranasal de Mefedrona se asoció con mayor riesgo de abuso y los que utilizan esta vía de administración tienen un factor significativamente más propenso a la adicción que los que se administraron el medicamento por vía oral.

Información sobre nivel de toxicidad: El estudio de Maskell y De Paoli realizado en el 2011, sobre análisis cualitativo y cuantitativo de la Mefedrona, señala que a dosis consideradas normales, pero que combinadas con alcohol pueden resultar en casos fatales.

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, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 a las siguientes sustancias:

Lista I

1. Mefedrona, 2-metilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanona
2. Metedrona, 2-metilamino-1-(4-metoxifenil)-1-propanona
3. Fledrona, 2-metilamino-1-(4-fluorofenil)-1-propanona
4. Fluorometcatinona, 2-metilamino-1-(3-fluorofenil)-1-propanona
5. Etilmetcatinona, 2-metilamino-1-(fenil)-1-propanona
6. Dimetilmetcatinona, 2-metilamino-1-(3,4-dimetilfenil)-1-propanona
7. Etilbufedrona, 2-etilamino-1-(fenil)-1-butanona
8. Pentedrona, 2-metilamino-1-(fenil)-1-pentanona
9. 3-Metilmetcatinona, 2-metilamino-1-(3-metilfenil)-1-propanona
10. Metilecatinona, 2-etilamino-1-(4-metilfenil)-1-propanona
11. Bufedrona, 2-metilamino-1-(fenil)-1-butanona
12. Dimetilpropion, 2-dimetilamino-1-(fenil)-1-propanona
13. Etilpropion, 2-etilamino-1-(fenil)-1-propanona
14. Isopentadrona, 2-metilamino-1-(fenil)-2-pentanona

Lista II

15. Bupropion, 1-(3-clorofenil)-2-(tertbutilamino)-1-propanona

Bibliografía

- a) Coppola y Mondola. (2012). *Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food"*. Italia. Recuperado 23 de marzo 2015, de: <http://bitnest.ca/external.php?id=%257DbxUgY%255CC%2540%251B%2540%252B2%2523QAIYQ%2503VWw%257E%257E%2515U%2560>
- b) Den Hollander y Rozov. (2012). *Long-term cognitive and neurochemical effects of "bath salt" designer drugs methylone and mephedrone*. University of Helsinki, Finland
- c) Dybdal-Hargreaves y Holder. (2012). *Mephedrone: Public health risk, mechanisms of action, and behavioral effects*. Trinity University, United States. *European Journal of Pharmacology*. 714 (2013) 32–40.
- d) EMCDDA. (2011). *Report on the risk assessment of mephedrone in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances*. Pag. 49-54.
- e) Gerace y Petrarulo (2014). *Toxicological findings in a fatal multidrug intoxication involving mephedrone*. Universidad Degli Studi di Torino. Italia. 243:68-73
- f) Gibbons y Zloh. (2010). *An analysis of the 'legal high' mephedrone*. Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, University of London. 20(14):4135-9.
- g) James y Adams. (2011). *Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K.* 28(8):686-9
- h) Katz y Bhattacharya. (2014). *Synthetic cathinones: "A khat and mouse game"*. Auburn University, USA.
- i) López y Martínez. (2012). *Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone*. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3481047/>
- j) Marusich y Grant. (2012). *Effects of synthetic cathinones contained in "bath salts" on motor behavior and a functional observational battery in mice*. 33(5):1305-13.
- k) Pail y Costa. (2015). *Comparative pharmacological evaluation of the cathinone derivatives, mephedrone and methedrone, in mice*. *Neurotoxicology*. 5;50:71-80.
- l) Papaseit y Perez. (2014). *Human pharmacology of mephedrone: A dose-finding pilot study*. Hospital del Mar. Barcelona, España. Pág. 61-63.
- m) Saha y Partilla. (2015) 6:1321-31. *'Second-generation' mephedrone analogs, 4-MEC and 4-MePPP, differentially affect monoamine transporter function*. *Neuropsychopharmacology*. (6)1321-31
- n) Santali y Cadoganb. (2011). *Synthesis, full chemical characterisation and development of validated methods for the quantification of (±)-4-methylmethcathinone (mephedrone): A new "legal high"*. University of Strathclyde. 56(2):246-55.
- o) Sarkar y Schmued. (2010). *Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview*. *Curr Pharm Biotechnol*. (5) :460-9.
- p) Schifano y Albanese. (2010). *Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues*. *Psychopharmacology* (3):593-602.

- q) SP. Ministerio de Salud. (2014). *Peritos del ISP detectan dos nuevas drogas de abuso sintético*. Recuperado el 22 de marzo 2015, de: <http://200.68.11.20/noticia/21424>
- r) World Health Organization. (2014). *Mephedrone Critical Review Report*. 36th ECDD (2014) Agenda item 4.12. Pag. 9, 14-34.
- s) Fava y Rush. (2005). *15 Years of Clinical Experience With Bupropion HCl: From Bupropion to Bupropion SR to Bupropion XL*. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 7(3): 106–113.

Grupo de expertos N°: 2

Grupo de NSP: Catinonas Sintéticas

NSP N° 5: Metilendioxiprovalerona (MDPV), 1-(3,4-metilendioxifenol)-2-pirrolidinil-1-pentanona y análogos

1. Antecedentes

1.1 Alcance

La sustancia analizada en este reporte corresponde a un derivado sintético de catinona, específicamente 1-(3,4-metilendioxifenol)-2-pirrolidinil-1-pentanona, conocida por su nombre común Metilendioxiprovalerona o MDPV, la cual conserva la estructura molecular base de la catinona, con un grupo sustituyente pirrolidinico característico.

Las catinonas sintéticas son drogas de síntesis que buscan ser alternativas legales a los derivados amfetaminicos, como metanfetamina y éxtasis (MDMA).

Sin perjuicio de lo anterior, el análisis propuesto puede ser utilizado para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de catinonas sintéticas que conserven el grupo sustituyente pirrolidinico, cuya configuración molecular y efectos se consideren similares.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Las catinonas de origen natural están presentes en la planta khat (*Catha edulis*), la cual se cultiva y se utiliza como una droga recreativa en el este de África y la Península Arábiga. Los alcaloides del tipo feniletilamina, de los cuales el principal constituyente es la catinona (2-amino-1-fenil-1-propanona), dado su potencial de abuso, se encuentra prohibido en legislaciones de varios países europeos. En Chile, se encuentra incluida en el Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud (Reglamento de Productos Psicotrópicos), y en el Decreto Supremo N° 867, que aprueba el Reglamento de la ley N° 20.000, que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas.

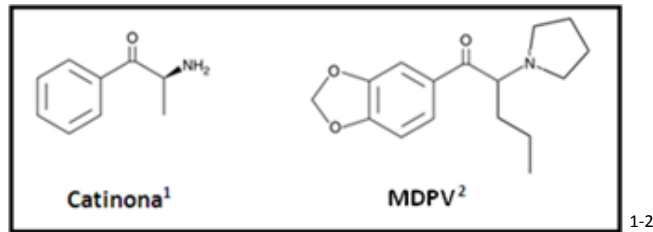


Figura 1. Comparación de estructura química de Catinona vs MDPV

La MDPV fue patentada por primera vez como estimulante en 1969, por el laboratorio Boehringer Ingelheim, aunque permaneció sin reporte de uso hasta 4 décadas después (Kolanos y Solis, 2013).

La MDPV es el homólogo de la Pirovalerona, una catinona sintética que fue probada en Francia y los Estados Unidos en la década de 1970, como estimulante del sistema nervioso central (SNC), para su uso en pacientes con fatiga crónica. Una investigación realizada por Goldberg y Gardos en 1973 reveló que Pirovalerona provocaba una marcada estimulación del SNC y alteración en el control de movimiento, demostrando que se trataba de un medicamento que producía efectos adversos mayores a los esperados.

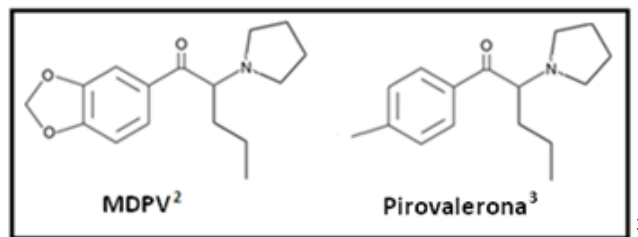


Figura 2. Similitud estructural de los derivados sintéticos de catinonas MDPV y Pirovalerona

Las catinonas sintéticas, desde principios del año 2000, han aumentado considerablemente su uso, debido a que los sistemas legales en algunos países no las han prohibido. Al igual que la cocaína o anfetaminas, los derivados sintéticos de catinonas son capaces de producir efectos estimulantes.

1.2.2 Panorama mundial

La MDPV surgió en el 2007 como una nueva sustancia psicotrópica en Alemania y fue reportada según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactiva (NPS) por primera vez en el año 2009, en Estados Unidos, Finlandia, Irlanda, Canadá, Reino Unido, Israel y Rumania. En el año 2010, se reportó en 18 países, lo que demuestra la rápida popularidad que alcanzó esta catinona sintética en el mundo.

En páginas de compras *online* como Buyanychem (Inglaterra)⁴, se puede adquirir la sustancia psicoactiva MDPV a un valor de 8,77 libras (500 mg) equivalentes a 9.366 pesos chilenos. Si se

¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, Synthetic cathinones drug profile

² <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802>

³ *Idem.*

⁴ <https://www.buyanychem.eu/mdpv>

toma en cuenta que una experiencia con dosis normal se alcanza con 30 mg, la dosis podría no superar los 600 pesos chilenos, aun cuando en la página *online* Cheapmdpv, el precio se duplica 17,50 libras (18.690 pesos chilenos) medio gramo⁵.

1.2.3 Situación en Chile

A la fecha no se han reportado oficialmente incautaciones o decomisos de la catinona sintética MDPV. Según información ratificada por el laboratorio Químico de la Dirección Nacional de Aduanas desde enero del año 2013 a junio del año 2015, no han tenido movimiento de importaciones y de exportaciones en el periodo de tiempo señalado de ninguna catinona sintética.

Adicionalmente el Departamento de Drogas perteneciente a Carabineros de Chile (OS7), informa que a nivel nacional, por tráfico e incautaciones de Drogas Psicoactivas, entre los Años 2005 y 2014, no se han establecido detenciones por infracción a la Ley de Drogas N° 20.000 en relación a MDPV.

2. Clasificación Química , Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

El mecanismo de acción de MDPV es único, porque a pesar de que interactúa con receptores dopaminérgicos, parece actuar de una manera mecánica diferente a otras catinonas sintéticas ya investigadas. La estructura química de MDPV en el estudio realizado por Kolanos y Solis en el año 2013, demostró una alta sensibilidad y afinidad sobre receptores dopaminérgicos. El grupo cetona en el carbono beta de MDPV, le otorga una mayor afinidad que su homólogo sin el grupo cetona, 1- (1- (benzo [d] -1,3-dioxol-5-il) pentan-2-il) pirrolidina.

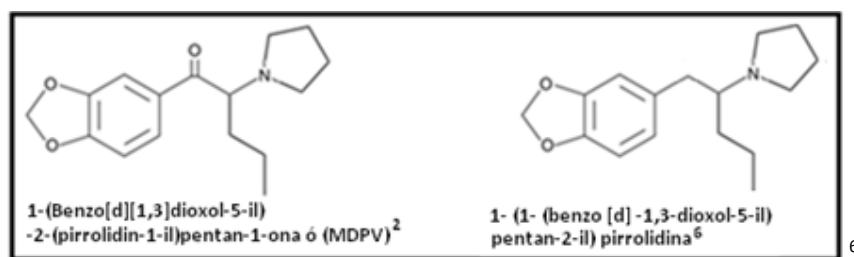


Figura 3. Comparación estructural de MDPV con homólogo sin grupo cetona

⁵ <http://www.cheap-mdpv.com/featured-products/mdpv.html>

⁶ Deconstruction of the Abused Synthetic Cathinone (MDPV) and an Examination of Effects at the Human Dopamine Transporter. Kolanos, y Solis (2013).

La MDPV conserva una estructura molecular prácticamente idénticas a otras catinonas sintéticas como MDMPP, MDPBP, MDPP. De las cuatro catinonas destacadas en la figura 4, la MDPV demostró ser la con mayor afinidad a receptores dopaminérgicos, siendo 26 veces mayor que MDPP. Esta diferencia se puede comprender a nivel de metabolismo hepático, en donde la desmetilación de MDPPP fue catalizada por el citocromo P450 (CYP) 2D6 (principal) y CYP2C19; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9.

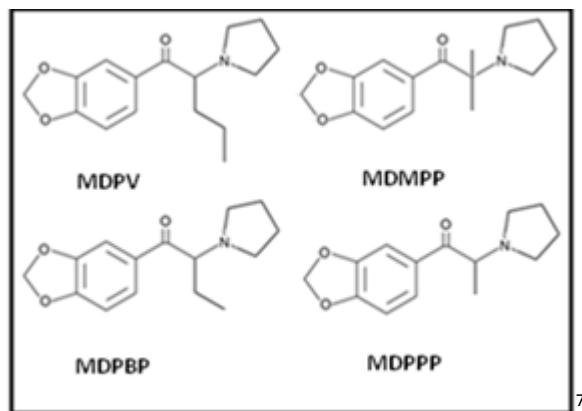


Figura 4. Similitud estructural de derivados sintéticos de catinona MDPV, MDMPP, MDPBP y MDPPP

La similitud estructural propuesta que se puede observar en la figura número 4, se basa principalmente en la presencia de los grupos funcionales cetona y el grupo metilendioxi en la posición del sustituyente en el benceno, sin embargo la característica del grupo pirrolidinil le otorga una mayor afinidad en la recaptación de neurotransmisores. En base a este mismo grupo funcional característico en la potencia de estas catinonas sintéticas, se destacan otras catinonas sintéticas como la Nafirona y la alfa PVP, las cuales conservan este grupo funcional de pirrolidina, produciendo efectos psicotrópicos estimulantes y tóxicos similares a los derivados de catinonas como la Pirovalerona (Derungs y Schietzel, 2011).

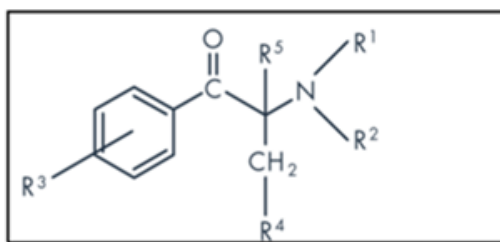


Figura 5. Estructura general de un derivado de catinona que muestra patrones de sustitución

⁷ EMCDDA. Perspectives on drugs Injection of synthetic cathinones, <http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cathinones-injection>

Se puede comprender la similitud de estas 6 Nuevas Sustancias Psicoactivas descritas en la tabla N°1 con la figura número 5, la cual considera a la molécula estructural base de la catinona sintética, con la posibilidad de ser modificada en 5 tipos de sustituyentes o radicales (R1, R2, R3, R4 y R5).

Listado de Catinonas recomendadas para incluir en la lista de sustancias o drogas estupefacientes o sicotrópicas DTO-867*				
Nombre	R1/R2	R3	R4	R5
MDPV, 1-(3,4-metilendioxfenol)-2-pirrolidinil-1-pentanona	Pirrolidina	3,4-Metilendioxi	Etil	H
MDMPP, 1-(3,4-metilenedioxifenil)-2-metil-2-pirrolidinil-1-propanona	Pirrolidina	3,4-Metilendioxi	H	Metil
MDPPP, 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-propanona	Pirrolidina	3,4-Metilendioxi	H	H
MDPBP, 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-butanona	Pirrolidina	3,4-Metilendioxi	Metil	H
Nafirona, 1-naftaleno-2-il-(2-pirrolidin)-1-il-1-pentanona	Pirrolidina	Naftaleno	Etil	H
Alfa PVP, 1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona	Pirrolidina	H	Etil	H

*Reportadas en el año 2014-2015

2.2 Forma Física y posibles modos de administración

La MDPV (sal clorhidrato) es un polvo blanco cristalino soluble en agua, pero puede ser también encontrado en varios tonos, de café claro a marrón. La MDPV como base libre, se ha informado que sus características físicas son similares a la sal, no obstante el color puede variar de marrón a amarillo verdoso. La sal de clorhidrato es soluble en cloroformo y metanol (World Health Organization, 2014).

De las muestras que han sido recogidas y que se ha demostrado la presencia de MDPV, se presentan en forma de polvos, cápsulas con polvos, comprimidos, estampillas (dosis pequeñas de

papel para la administración sublingual), además de presentarse en forma líquida para poder ser administradas por vía parenteral (EMCDDA, 2013).

2.3 Métodos de síntesis u obtención

El procedimiento clave para la síntesis de MDPV incluye la α -bromación (primera etapa) de la pentan-1-ona modificada y la formación de la 2-bromo pentan-1-ona como fase intermedia. Posteriormente, se genera una reacción con pirrolidina (segunda etapa) para poder finalmente sintetizar MDPV. La pentan-1-ona modificada, se puede obtener a partir del precursor 1,2 (metilendioxi) benceno (World Health Organization, 2014).

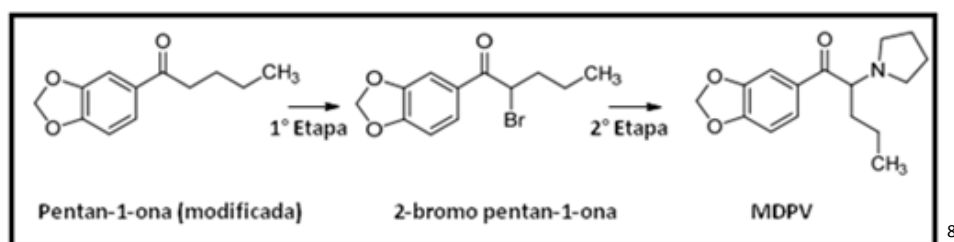


Figura 6. Estructura general de un derivado de catinona que muestra patrones de sustitución

2.4 Precusores utilizados

- Pentan-1-ona
- 1,2 (metilendioxi) benceno

2.5 Sustancias químicas esenciales

- Pirrolidina

2.6 Probabilidad de síntesis en Chile (presencia de precursores y sustancias químicas esenciales en ámbito industrial chileno)

La probabilidad de síntesis de MDPV en Chile es alta, debido a que los reactivos químicos (pirrolidina) se pueden adquirir en el comercio. Los precursores pentan-1-ona y 1,2 (metilendioxi) benceno, están disponible en las páginas *online* de las principales empresas importadoras de reactivos de síntesis para laboratorios e investigación. A lo anterior, se suma que es un procedimiento químico que no presenta un grado de complejidad elevado.

⁸ Yohannan y Bozenko. (2010). The characterization of 3,4-methylenedioxypropylvalerone (MDPV)

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Estado del arte (enfoque farmacológico, referencias bibliográficas)

Actualmente, existe bastante información respecto a la catinona sintética MDPV. La catinona sintética Metilendioxipirovalerona, resultado de una modificación a la catinona sintética Pirovalerona, la cual a principios de 1960, se estudió su potencial efecto estimulante como un inhibidor de la recaptación de neurotransmisores (noradrenalina y dopamina) y se pretendió utilizar para el tratamiento clínico de la fatiga crónica y letargia (Gardos y Cole, 1971). Esta modificación (MDPV), demostró tener efectos superiores a otros derivados anfetaminicos, con riesgo de mayores efectos adversos. En comparación con el comúnmente usado Metilfenidato (derivado anfetaminico utilizado en tratamientos de hiperactividad y síndrome de déficit atencional), resulto tener una mayor potencia y pronunciación de efectos adversos a nivel de control motor y efectos cardiacos. (Simmler y Wandeler, 2013).

La MDPV actúa a través de mecanismos de acción involucrados con receptores dopaminergicos y su combinación con otras catinonas sintéticas puede producir efectos similares a una combinación de metanfetamina y cocaína (Cameron y Kolanos, 2013).

3.2 Efectos terapéuticos

Transcurridas más de cuatro décadas desde que se sintetizo MDPV, no ha tenido una utilidad terapéutica científicamente evaluada, carece de una pre-revisión clínica, y tampoco ha sido revisadas de forma crítica. Su síntesis se realiza de manera clandestina solo con fines recreativos, lo que supone y se traduce en un riesgo especialmente grave para la salud pública y la sociedad.

3.3 Efectos Recreativos buscados

En literatura no académica, específicamente en Bluelight⁹, se menciona que MDPV produce una estimulación mayor con respecto a otras catinonas. Su dosis regular varía considerablemente de 8 a 40mg, sin embargo hay experiencias de usuarios que indican haber llegado a dosis no letales de 500 mg. Un estudio realizado en el año 2013 por Aarde y Huang, calcula una dosis de 0,5 a 1 mg por kilogramo, en donde se pueden presentar efectos adversos a nivel de control motor.

Dentro de las experiencias comentadas en Erowid (literatura no académica *online*), describen experiencias de euforia controlada a dosis muy bajas (8-20 mg), sin embargo cuando la dosis son aumentadas considerablemente (sobre los 150 mg), comentan experiencias negativas, como euforia que cambia rápidamente a una sensación de paranoia con intervalos de taquicardia que condicionaban a un estado de desesperación.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

En el estudio realizado en ratones por Fantegrossi y Gannon en el año 2013, se evaluaron efectos de estimulación de actividad motora a dosis de 0,3 mg / kg de solución salina MDPV. A dosis mayores, entre 1-30 mg / kg, se determinó que se produjeron alteraciones en la termorregulación.

⁹ <http://www.bluelight.org/vb/threads/533642-Dose-on-MDPV>

En dosis administradas de 30mg/kg, se presentaron efectos adversos de conducta autolesiva e hipertermia.

La MDPV posee un potencial riesgo de producir daños a la salud por sus efectos sobre neurotransmisores, en especial sobre la dopamina. Asimismo, genera efectos combinados sobre otros neurotransmisores, como la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Esta combinación de efectos sobre el sistema nervioso central y periférico, lo relaciona a una variedad de síntomas que requieren atención de urgencia, como pueden ser los efectos a nivel cardiovascular, como p. ej.: aumento de presión arterial y taquicardia, agitación severa, comportamiento violento, psicosis, profusa sudoración, ansiedad y paranoia (Kriikku y Schwarz, 2011).

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2013 por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), no presenta datos o información sobre el consumo o uso de drogas sintéticas derivadas de la feniletilamina, relacionadas con catinonas sintéticas (SENDA, 2013). En consultas adicionales a SENDA para el año 2014, concluyen que no se reportaron casos de consumo de catinonas sintéticas en el último año.

3.6 Análisis (similitud a otras sustancias que pudiesen estar controladas)

La MDPV conserva una estructura molecular equivalente a las catinonas sintéticas Nafirona y alfa-PVP, generando similares efectos simpaticomiméticos y un potencial efecto tóxico sobre los consumidores. Además comparten los mismos riesgos, como la ansiedad, paranoia y la sobreestimulación del corazón y el sistema circulatorio (Vardakou y Pistos C, 2012).

Específicamente, en el caso de la alfa PVP, se produce una estimulación en la liberación de dopamina, provocando un aumento en la actividad locomotora y potencial neurotoxicidad (Kaizaki y Tanaka, 2014). Un estudio realizado por Aarde y Creehan en el presente año, concluye que la potencia y efectos de MDPV y alfa-PVP fueron similares, pronosticando que el riesgo de abuso de alfa-PVP es significativamente similar a la de MDPV.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

La catinona sintética MDPV se incorporó en marzo del año 2015 en la lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, de las Naciones Unidas¹⁰.

¹⁰ http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Letter_toUNSG_onECDD_June20_2014.pdf

En mayo del año 2010, el Gobierno de Irlanda sometió a fiscalización a la metilendioxiropivalerona (MDPV)¹¹.

El 20 de septiembre del año 2012, Canadá incluyó la metilendioxiropivalerona (MDPV), catinona sintética comercializada como “fertilizante” y “sales de baño”, en la Lista I de la Ley sobre el uso de drogas y sustancias sujetas a fiscalización, a fin de prohibir la posesión, el tráfico, la importación, la exportación y la producción de la sustancia sin autorización del Gobierno¹².

En el año 2011 la República de Corea adoptó en un plan de clasificación provisional de sustancias y un sistema de gestión de sustancias análogas a drogas, para someter a las nuevas sustancias a fiscalización nacional oportunamente, entre ellas la MDPV¹³.

Por su parte, Tailandia incorporo a la MDPV en su lista nacional de sustancias fiscalizadas¹⁴.

El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), en junio del año 2014, ha recomendado al Consejo de la Unión Europea que se sometan a medidas de fiscalización en toda la Unión Europea a la NSP MDPV¹⁵.

4.2 Regulación en Chile

4.2.1 Control Penal

Actualmente el Decreto Supremo N° 867, no incluye a los derivados de catinonas sintéticas como la MDPV, dentro de la lista de drogas ilegales.

4.2.2 Control Administrativo

En este ámbito el Decreto Supremo N°405, tampoco considera a los derivados de catinonas sintéticas, como la MDPV, dentro de la lista de drogas sometidas bajo control de psicotrópicos.

5. **Consideraciones Finales**

La catinona sintética MDPV, no ha sido detectada en nuestro país a la fecha, no obstante se han reportado en Europa (Chipre, Italia y España) y en Asia (Malasia) durante el año 2015. Específicamente, estos derivados de catinonas sintéticas, han demostrado tener efectos adversos que pueden resultar fatales, como lo concluido por el estudio realizado Wyman y Lavins en el año 2013, confirmando en tejidos post-mortem, que la nueva sustancia psicoactiva MDPV con resultados de intoxicación letal.

5.1 Seguridad Ciudadana

Aunque no se han detectado incautaciones de MDPV, se han notificado catinonas sintéticas (Dimetilona y Butilona) en nuestro país (2014), lo que demuestra que en la actualidad existe un mercado latente de consumidores de derivados de catinonas sintéticas. En el caso de estas NSP, los consumidores adquieren estas drogas tratando de conseguir éxtasis (MDMA), pero desconocen la naturaleza o composición química de las drogas que están consumiendo. Por otro lado, las

¹¹ Informe de drogas 2010, JIFE

¹² Informe de drogas 2012, JIFE

¹³ *Idem*

¹⁴ Informe de drogas 2013, JIFE

¹⁵ Informe de drogas 2014, JIFE

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 (20 mg), por lo que el tráfico de apenas medio kilo (25.000 dosis), significa poder recibir ingresos económicos altísimos, considerando que esta droga puede ser vendida como MDMA. Este incentivo económico, es una oportunidad para quienes quisieran realizar transacciones con las catinonas sintéticas.

5.2 Salud Pública

Información sobre Potencial Adictivo: Watterson y Kufahl en el año 2014, comprueba el potencial adictivo sobre el uso de la NSP MDPV, demostrando sus resultados que MDPV tiene propiedades de refuerzo, y que activa el circuito de recompensa del cerebro, lo que sugiere un potencial de adicción y abuso en seres humanos.

Información sobre nivel de toxicidad: El estudio Coppola y Mondola en el año 2012 sobre el análisis químico, farmacológico y toxico de MDPV, concluye que se han producido serias intoxicaciones por el uso de esta NSP, las cuales pueden resultar en casos fatales.

5.3 Recomendación

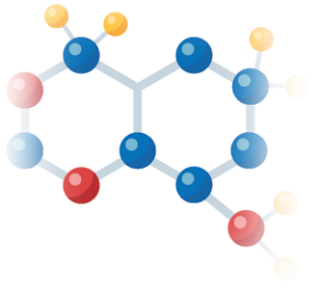
Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista I de sustancias contraladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a las siguientes sustancias:

1. MDPV, 1-(3,4-metilendioxfenol)-2-pirrolidinil-1-pentanona
2. MDMPP, 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-metil-2-pirrolidinil-1-propanona
3. MDPP, 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-propanona
4. MDPBP, 1-(3,4-metilendioxfenil)-2-(1-pirrolidinil)-1-butanona
5. Nafirona, 1-naftaleno-2-il-(2-pirrolidinil)-1-pentanona
6. Alfa PVP, 1-fenil-2-(1-pirrolidinil)-1-pentanona

Bibliografía

- a) Aarde y Huang (2013). The novel recreational drug 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: self-administration and locomotor activity in rats. *Neurofarmacología* 71: 130-40.
- b) Aarde y Creehan. (2015). *In vivo potency and efficacy of the novel cathinone α -pyrrolidinopentiophenone and 3,4-methylenedioxypropylamphetamine: self-administration and locomotor stimulation in male rats*. *Psychopharmacology (Berl)*. (16):3045-55.
- c) Boehringer Ingelheim. (1969). *α -Substituted-ketones and processes for their preparation*. British Patent 1,149,366, April 23, 1969.
- d) Cameron y Kolanos. (2013). Mephedrone and Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV), Major Constituents of Bath Salts, Produce Opposite Effects at the Human Dopamine Transporter. (227),447-448.
- e) Coppola y Mondola. (2012). *Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as "bath salts" or "plant food"*. Italia.
- f) Den Hollander y Rozov. (2012). *Long-term cognitive and neurochemical effects of "bath salt" designer drugs methylone and mephedrone*. University of Helsinki, Finland
- g) Derungs y Schietzel. (2011). *Sympathomimetic toxicity in a case of analytically confirmed recreational use of naphyrone (naphthylpropylamphetamine)*. 49(7):691-3.
- h) Dybdal-Hargreaves y Holder. (2012). *Mephedrone: Public health risk, mechanisms of action, and behavioral effects*. Trinity University, United States. *European Journal of Pharmacology*. 714, 32-40.
- i) EMCDDA. (2013). *Europol Joint Report on a new psychoactive substance: MDPV (3,4-methylenedioxypropylamphetamine)*.
- j) Fantegrossi y Gannon. (2013). *In vivo Effects of Abused 'Bath Salt' Constituent 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) in Mice: Drug Discrimination, Thermoregulation, and Locomotor Activity*. 38(4): 563–573.
- k) Goldberg y Gardos. (1973). *A controlled evaluation of propylamphetamine in chronically fatigued volunteers*. *Int Pharmacopsychiatry*. 1973;8:60–69.
- l) Kaizaki y Tanaka (2014). *New recreational drug 1-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (α -PVP) activates central nervous system via dopaminergic neuron*. 39(1):1-6.
- m) Kolanos y Solis. (2013). *Deconstruction" of the Abused Synthetic Cathinone Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) and an Examination of Effects at the Human Dopamine Transporter*. *ACS Chem Neurosci*.
- n) Kriikku y Schwarz. (2011). *New designer drug of abuse: 3,4- Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV). Findings from apprehended drivers in Finland*. *Forensic Sci Int* 210(1-3): 195-200.
- o) Simmler y Wandeler. (2013). *Bupropion, methylphenidate, and 3,4-methylenedioxypropylamphetamine antagonize methamphetamine-induced efflux of dopamine according to their potencies as dopamine uptake inhibitors: implications for the treatment of methamphetamine dependence*. *BMC Res Notes*. 5;6:220.
- p) Vardakou y Pistos. (2012). *Naphyrone: a "legal high" not legal any more*. *Drug Chem Toxicol*. 35(4):467-71.
- q) Watterson y Kufahl. (2014). *Potent rewarding and reinforcing effects of the synthetic cathinone 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV)*. *Addict Biol*. 19(2):165-74.

- r) World Health Organization. (2014). 3,4-Methylenedioxypropylone (MDPV) Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence. Geneva.
- s) Yohannan y Bozenko. (2010). The characterization of 3,4-methylenedioxypropylone (MDPV). *Microgram Journal*. 2010;7:21–15.
- t) Wyman y Lavins. (2013). *Postmortem tissue distribution of MDPV following lethal intoxication by "bath salts"*. *J Anal Toxicol*. 37(3):182-5.



GRUPO N° 3: PIPERAZINAS

BZP, m-CPP, TFMPP

Grupo de expertos N°: 3

Grupo de NSP: PIPERAZINAS

NSP: BZP, m-CPP, TFMPP

1. Antecedentes

1.1 Alcance

El grupo de sustancias de abuso denominado “nuevas sustancias psicoactivas”, corresponde a un grupo heterogéneo de entidades químicas, que emergen con la intención de evadir el control impuesto sobre drogas “clásicas” como el éxtasis. Es en este contexto donde se enmarca la familia de las piperazinas.

El presente reporte contiene información sobre esta familia, la que puede ser clasificada en dos grupos: 1) Benzilpiperazinas, que incluyen la 1-benzilpiperazina (BZP) y su análogo 1-(3,4-metilenodioxibenzil) piperazina (MDBP); y 2) Fenilpiperazinas, como la 1-(3-clorofenil) piperazina (mCPP), la 1-(3-trifluorometilfenil) piperazina (MeOPP)¹.

Con el fin de profundizar en esta familia de sustancias, se estudiará en mayor detalle 4 miembros representativos, a saber: bencilpiperazina, trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP), m-clorobenzilpiperazina (mCPP) y metilenodioxibenzilpiperazina (MDBP). Sin perjuicio de lo anterior, el análisis propuesto puede ser utilizado para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de cannabinoides sintéticos y cuya configuración molecular y efectos se consideren similares.

Estructura de dos piperazinas comunes:

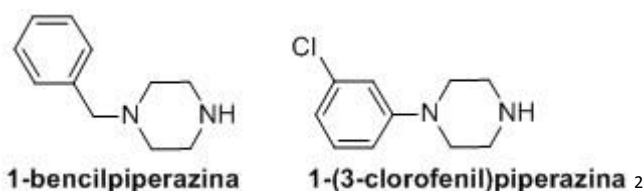


Figura 1. Piperazinas comunes 1-bencilpiperazina y 1-(3-clorofenil) piperazina

¹ “Drogas Emergentes”. Informes de la Comisión Clínica. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, Gobierno de España. Pág. 95-96. Disponible en <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/InformeDrogasEmergentes.pdf> [fecha de consulta: 27 de julio de 2015]

² <http://blog.alumnigs.com/drogas-de-diseno-las-nuevas-anfetaminas/> [fecha de consulta: 27 de julio de 2015]

1.2 Aparición de la sustancia

Las piperazinas fueron detectadas en América del Norte, Estados Unidos, en la década de los 90 del siglo pasado. Diez años más tarde, fueron introducidas en Europa y Oceanía, específicamente en Nueva Zelanda, aumentando su consumo considerablemente en los años 2004 y 2005.

El primer derivado de la piperazina que surgió fue la 1-benzilpiperazina (BZP), cuyo consumo se ha extendido en todo el mundo, especialmente en los mercados del denominado éxtasis “metilendioxi metanfetamina” (MDMA). Otras piperazinas ampliamente utilizadas son la 1-(3-clorofenil) piperazina (m-CPP) y la 1-(3-trifluorometilfenil) piperazina (MeOPP), ésta última generalmente combinada con la BZP³.

Esta circunstancia fue advertida en el año 2008 por el Consejo de la Unión Europea⁴: “La aparición de casos graves de intoxicaciones en Europa motivó que Europol y el Observatorio Europeo sobre Drogas y Toxicomanías (EMCDDA) registraran alertas y realizaran un informe de evaluación del riesgo asociado a su consumo, en virtud de lo establecido por la Decisión del Consejo de la Unión Europea de 10 de mayo de 2005, relativa al intercambio de información, la evaluación del riesgo y el control de las nuevas sustancias psicotrópicas. Como resultado de este informe, por iniciativa de la Comisión Europea, el Consejo de la Unión Europea decidió someter la BZP a medidas de control”⁵.

1.3 Panorama mundial

En los Estados Unidos, la BZP fue clasificada como sustancia fiscalizada en lista 1, en el año 2002⁶.

En México, en tanto, durante enero de 2014, la piperazina TFMPP, en forma conjunta con la mefedrona, el K2 (cannabinoide sintético) y el midazolam, fue clasificada como sustancia sicotrópica mediante la modificación de la Ley General de Salud⁷.

A su turno, el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), propuso la integración de la BZP entre las sustancias objeto de control en la Unión Europea, luego de finalizar una evaluación del riesgo en el año 2008.

³ “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las piperazinas en los materiales incautados”. Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos. Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), Nueva York, 2013, pág. 8.

⁴ Decisión del Consejo 20087206/JHA, de 3 de marzo de 2008. En esta Decisión se define a la BZP como una nueva sustancia sicotrópica que debe estar sujeta a medidas de control y a sanciones penales, previstas en la legislación nacional vigente en la materia, de conformidad con las obligaciones contraídas en virtud del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas.

⁵ <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/publica/pdf/InformeDrogasEmergentes.pdf> “Drogas Emergentes”, cit. nota n° 1, pág. 95.

⁶ Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), “Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las piperazinas”, cit. nota n° 3, pág. 8.

⁷ Decreto por el que se reforman las fracciones I y III del Artículo 245 de la Ley General de Salud. Publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de enero de 2014. Denominación común internacional: Piperazina TFMPP; denominación química: 1,3- trifluorometilphenylpiperazina.

En España, la Orden SAS/1916/2009, de 8 de julio incluyó la sustancia BZP en el anexo I del Real Decreto 2829/1977, de 6 de octubre, el cual regula la fabricación, distribución, prescripción y dispensación de sustancias y preparados psicotrópicos. De acuerdo con lo señalado en dicha Orden, la decisión de fiscalizar la sustancia BZP, obedeció a las propiedades estimulantes que posee, el riesgo que representa para la salud y la ausencia de valor médico probado.

Sobre el particular, nos parece pertinente comentar algunas sentencias condenatorias dictadas por la Audiencia Provincial de Palma de Mallorca, que fundamenta la necesidad de control penal de la droga denominada piperazina.

En el marco del procedimiento de origen, abreviado, número 147/2009, procedente del Juzgado de Instrucción número 4 de Ibiza, incoado por infracción al artículo 368 del Código Penal Español, con fecha 1º de junio de 2010, se condenó al imputado inglés “Gabino”, por el delito contra la salud pública en su modalidad de sustancias que causan grave daño a la salud, previsto y sancionado en la referida disposición legal, a la pena de tres años y un día de prisión. La conducta consistió en el porte y transferencia de un comprimido que contenía benzilpiperazina y trifluorometilfenilpiperazina (BZP; TFMPP) a cambio de 10 euros. Asimismo, el acusado tenía en su poder diez bolsitas de plástico de 6,49 gramos de BZP TFMPP, veinte comprimidos de 4,495 gramos de BZP TFMPP, treinta comprimidos de 6,96 gramos, diez comprimidos de 3,907 gramos de BZP TFMPP EMOPP (metoxifenilpiperazina) y cuarenta y nueve comprimidos de 12,238 gramos de BZP TFMPP. El valor total de todas estas sustancias en el mercado asciende a 2.187,45 euros. Se acreditó que el acusado poseía todos estos comprimidos para su posterior venta a terceros.

Cabe señalar que la benzilpiperazina (BZP) se encuentra incluida en la lista IV del anexo I del Real Decreto 2829/1977 de 6 de octubre, por el que se regula la fabricación, distribución, prescripción y dispensación de sustancias y preparados psicotrópicos.

En el mismo sentido, otra sentencia que destacaremos es la procedente del Juzgado de Instrucción número 3 de Ibiza, dictada en procedimiento abreviado número 182/12, en virtud de la cual la Audiencia Provincial de Palma de Mallorca, con fecha 24 de enero de 2014, condenó a sendas penas entre 7 años 6 meses y 3 años 6 meses, a los acusados Francisco Silvio, Baltazar Plácido, Primitivo Oscar, Victorino Luis, Emilio Víctor y a Isidoro Gabino como autores del delito previsto y penado en el artículo 368 del Código Penal Español, contra la salud pública en la modalidad de sustancias que causan grave daño a la salud, y agravado para los tres primeros en atención a la cuantía de lo incautado.

En el juicio se probó que los condenados se dedicaban personalmente o bajo la dirección de terceros, a la distribución en Ibiza de diversas drogas⁸, entre ellas pastillas de BZP, TFMPP y MBZP. Para el referido cometido, las drogas se importaban en la Isla, se ocultaban y luego se vendían a terceras personas.

⁸ MDMA; mefedrona; ketamina; cocaína y hachís.

1.4 Situación en Chile

En nuestro país, se ha registrado en el año 2009, una incautación de derivados de piperazinas en el marco de la investigación RUC 0900291775-8⁹ a cargo de la Fiscalía Regional Metropolitana Centro Norte.

En relación a los estudios nacionales de drogas en Población General y Población Escolar que el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) viene realizando desde 1994, en ninguno de estos cuestionarios se pregunta directamente por el consumo de esta sustancia, por lo que no existe información provenientes de encuestas de drogas sobre la prevalencia de piperazinas en población chilena.

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

2.1 Estructura y descripción química

En relación a su estructura química, las piperazinas pueden ser identificadas como anillos de 6 carbonos conteniendo dos nitrógenos opuestos¹⁰. Es a partir de esta estructura básica que los miembros de esta familia pueden clasificarse en dos subgrupos, específicamente Bencilpiperazinas o Fenilpiperazinas. La principal diferencia entre ellas, es la presencia de un grupo metileno en el benceno unido al nitrógeno en el caso de Bencilpiperazina, mientras que en el caso de Fenilpiperazinas, el anillo se encuentra unido directamente¹¹.

Las piperazinas son productos sintéticos y por tanto no tiene un origen natural. Se puede sugerir que el miembro más reconocido de familia es la benzilpiperazina o 1-benzil-1,4-diazaciclohexano, la que es sintetizada normalmente como sal dihidroclorhidrato. La forma básica es un líquido pálido, corrosivo, ligeramente amarillo verdoso; siendo la sal un sólido blanquecino. Al igual que otras aril-piperazinas (p.e. Mcpp), no está químicamente relacionada a ninguna de las sustancias más comunes de uso indebido, pero tiene una conexión más distante con fenciclidina y con 1-feniletilamina y sus derivados¹².

⁹ Sentencia condenatoria en procedimiento abreviado de fecha 05 de mayo de 2011.

¹⁰ Vorce. et al.(2008) Detection of 1-Benzylpiperazine and 1-(3-Trifluoromethylphenyl)-piperazine in Urine Journal of Analytical Toxicology. Vol.32, n°6, pp:444-450

¹¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). BZP and other piperazines drug profile Acceso Septiembre 2015. <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp#chemistry>

¹² Informe piperazinas emcdda

Tabla N°1. Estructura Química y descripción de algunas piperazinas con dos sustituyentes (R1 y R2)¹³

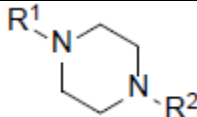
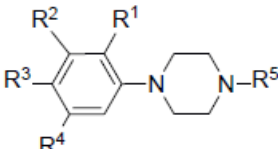
			
Nombre Común	Abreviatura	R1	R2
Piperazina		H	H
1-Bencilpiperazina	BZP	Ph-CH2	H
1-Bencil-4-metilpiperazina	MBZP	Ph-CH2	CH3
1,4-Dibencilpiperazina	DBZP	Ph-CH2	C7H7
1-(3-Tienilmetil)piperazina	3-TMP	C5H5S H	H
1-(2-Feniletíl)piperazina	2-PEP	Ph-CH2-CH2 H	H
1-(3,4-Metilenedioxybencil)piperazina	MDBZP	3,4-metilendioxybencil	H

Tabla N°2. Estructura Química y descripción de algunas piperazinas con cinco sustituyentes (R1, R2, R3, R4 y R5)¹⁴

						
Nombre Común	Abreviatura	R1	R2	R3	R4	R5
1-(2-Metoxifenil)piperazina	2-MeOPP / <i>o</i> MeOPP	OCH3	H	H	H	H
1-(3-Metoxifenil)piperazina	3-MeOPP / <i>m</i> MeOPP	H	OCH3	H	H	H
1-(2-Trifluorometilfenil)piperazina	<i>o</i> TFMPP	CF3	H	H	H	H
1-(3-Trifluorometilfenil)piperazina TFMPP / <i>m</i> TFMPP	TFMPP / <i>m</i> TFMPP	H	CF3	H	H	H
1-(4-Trifluorometilfenil)piperazina	<i>p</i> TFMPP	H	H	CF3	H	H
1-(3-Clorofenil)piperazina	<i>m</i> CPP	H	Cl	H	H	H

BZP es un derivado de piperazina. Ésta última ha sido ampliamente usada por muchos años como un fármaco antihelmíntico, p.ej. en el tratamiento de infestación de lombriz intestinal. La piperazina, por si sola, no tiene propiedades psicoactivas. Sin embargo, la BZP nunca fue desarrollada como una potencial droga antihelmíntica, pese a las declaraciones difundidas en este sentido en la literatura científica. Otros mitos que rodean a la BZP, incluyen sugerencias de que ésta es de origen herbal y que “contiene” piperazina. Actualmente no tiene uso farmacéutico ni

¹³ UNODC. Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las piperazinas en los materiales incautados

¹⁴ *Idem*

comercial, aunque la BZP puede usarse a pequeña escala en proyectos de investigación científica. No hay medicamentos autorizados que contengan BZP en la Unión Europea.

Adicionalmente, existen otros miembros de las piperazinas que merecen ser destacadas. Un ejemplo de ellos es TFMP, la cual es un representante de la clasificación fenilpiperazina, que cuenta con la presencia de un grupo trifluorometilo y otorgaría una mayor lipofilicidad a esta piperazina resultando determinante para sus efectos psicoactivos¹⁵. También debe mencionarse la piperazina mCPP, que debido a su importancia, ha sido analizada por la Organización Mundial de la Salud (2012)¹⁶. Esta sustancia es una piperazina aril-sustituida y según el reporte presentaría un limitado potencial adictivo. Sin embargo, se mencionan variados efectos adversos luego de su consumo y su presencia es mayoritaria en productos que se comercializan bajo el nombre de “éxtasis”¹⁷.

2.2 Usos lícitos conocidos

En concordancia con lo informado por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC)¹⁸ la principal piperazina BZP y otras sustituidas que se señalan en el cuadro del punto 2.1 no tienen actualmente ningún uso farmacéutico ni humano ni veterinario en ningún país, aunque la piperazina misma se utiliza como antihelmíntico. Los derivados de piperazinas son precursores en la síntesis de otros compuestos farmacéuticamente activos, entre ellos la ciproflaxina, antibióticos del grupo de las quinolonas, fenotiazinas, sildenafil, tadalafino y los ya señalados antihelmínticos.

2.3 Forma física y vías de administración

Las piperazinas están disponibles usualmente en comprimidos, cápsulas, o polvos sueltos, los que podrían haber sido obtenidos desde proveedores de productos químicos originales.

La BZP disuelta en líquidos ha sido encontrada con menos frecuencia. Esta sustancia, dada su estructura, no arroja una reacción coloreada con los reactivos de las pruebas de campo comúnmente utilizadas para la identificación presunta de drogas de síntesis, pero el análisis de laboratorio, usando cromatografía de gas acoplada a espectrometría de masa (GC/MS) es sencillo y directo.

Los productos puros pueden encontrarse disponibles a través de la web desde proveedores en China y la India. Este material se rebaja con azúcares u otras sustancias lícitas o ilícitas antes de compactarlos en comprimidos o envasarlo en cápsulas. Las piperazinas halladas en nuestro país, se encontraban en forma de comprimidos con formas y marcas similares a las que tradicionalmente se conocían para el éxtasis. Su ingesta, en consecuencia, es mayormente vía oral, aun cuando es

¹⁵ Lopez *et al.* Grupo trifluorometilo: un sustituyente importante en química medicinal. Revista de la facultad de farmacia, Universidad Central de Venezuela. Vol.74, n°2, pp: 40-52.

¹⁶ World Health Organization (WHO). (2014). 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP) Pre-Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-fifth Meeting. Tunisia.

¹⁷ Arbo *et al.* (2012). Piperazine compounds as drug of abuse. Drug and Alcohol Dependence. Vol.122, n°3, pp:174-185.

¹⁸ Métodos recomendados para la identificación y el análisis de piperazinas

factible, en el caso de las sustancias puras, fumarla, inhalarla o incluso inyectarla. Estas últimas vías de administración traen aparejados efectos físicos secundarios no buscados por los consumidores (p. ej. ardor en las vías aéreas). Las concentraciones típicas de BZP en tabletas varían entre los 50 a 200 mg y en tabletas mCPP, se encuentran entre los 90 a 110 mg.

2.4 Métodos de síntesis, químicos y precursores utilizados

La síntesis del 1-bencilpiperazina básicamente se obtiene de la reacción de piperazina con cloruro de bencilo. Sin embargo, si se emplea piperazina en forma de base libre, la reacción produce 1,4-dibencilpiperazina (DBZP) como subproducto.

El procedimiento indicado en la figura adjunta, que utiliza una mezcla de piperazina hidrocloreto y hexahidrato de piperazina, no genera el compuesto dibencilado. La reacción a 65 °C, produce la sal monohidrocloruro, que al enfriarse y tratarse con HCl forma la sal dihidrocloruro. La base libre puede aislarse aumentando el pH (> 12) y aplicando la extracción con cloroformo. La síntesis es sencilla y rápida, y tiene un rendimiento muy alto (84 % a 85 %). El rendimiento de la reacción puede aumentarse al 95 % o 96 %, y los productos secundarios de la reacción, incluida la 1,4-dibencilpiperazina (DBZP), pueden reducirse si se utiliza un método basado en microondas en que la transformación de la energía de las microondas en calor eleva las tasas de reacción y rendimiento.

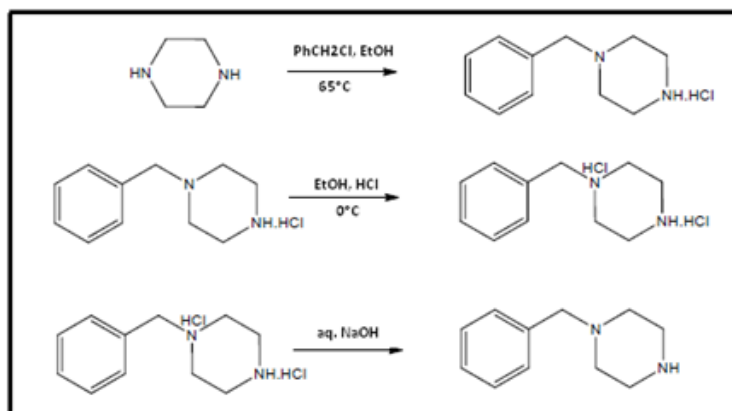


Figura 2. Síntesis de 1-bencilpiperazina (BZP)

Hay varias vías para la síntesis de 1-(3-clorofenil) piperazina (mCPP). La más común es la reacción de dietanolamina con m-cloroanilina. Otros métodos se basan en la reacción de m-cloroanilina con bis (2-cloroetil) amina, o en la reacción de piperazina con m-diclorobenceno. Al igual que en el caso de la BZP, las vías de síntesis convencionales son sencillas y producen altos rendimientos (84 % a 86 %).

2.5 Probabilidad de Síntesis en Chile

La probabilidad de síntesis del 1-bencilpiperazina (BZP) en Chile es alta, toda vez que los reactivos químicos son de fácil adquisición en el comercio (cloruro de bencilo y etanol). El precursor Piperazina, por ser un fármaco antihelmíntico, también es de fácil obtención. A lo anterior, se suma el hecho de que se trata de un procedimiento químico, que no presenta un grado de complejidad elevado.

3. **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1 Efectos farmacológicos y mecanismos de acción

La piperazinas son compuestos heterocíclicos con un anillo de seis miembros que contienen dos nitrógenos en las posiciones 1 y 4, es un miembro cíclico del grupo de moléculas de las etilenodiaminas.

La propia BZP es un estimulante del sistema nervioso central con una potencia equivalente al 10 % de la d – anfetamina. En estudios con animales, demostró ser un estimulante en la liberación de dopamina, noradrenalina y serotonina, inhibiendo su reabsorción. Por esta razón, simula los efectos de la anfetamina, causando un efecto de estímulo, aumento en el ritmo cardiaco y la presión sistólica.

Existen estudios farmacológicos sobre el comportamiento en los individuos al ingerir piperazinas, que se basan principalmente en que BZP tiene un potencial de abuso y dependencia muy parecido a la anfetamina, por lo que causa un estímulo de las catecolaminas involucradas, desencadenando un aumento en el ritmo cardiaco y presión sistólica.

Si bien las sustancias BZP y TFMPP han sido utilizadas como drogas con fines recreacionales en el que han estado disponibles como tal desde los finales de los 90, no hay mucha información disponible sobre la farmacocinética de éstas sustancias en humanos, por lo que todos los estudios se han realizado en animales.

En lo particular, se puede mencionar que BZP ejerce su acción de manera similar a la anfetamina, ocasionando un incremento en la liberación de dopamina, serotonina y noradrenalina en el espacio pre sináptico de la neurona. Sin embargo, estudios realizados sugieren que BZP inhibe la receptación de dopamina y otros neurotransmisores a través del bloqueo de los transportadores específicos y de esta manera previene la eliminación de neurotransmisores localizados en el espacio sináptico. Por otro lado, en estudios realizados en ratas, cuyo objeto fue evaluar el núcleo accumbens del cerebro (por su función fundamental en los estados anímicos y motivacionales) se demostró que existe un aumento en paralelo de dopamina y 5-HT seguido de la administración con BZP. Con todo, los efectos dopaminérgicos fueron más predominantes que los efectos serotoninérgicos.

Estudios realizados *in vitro*, han concluido que BZP también incrementa la liberación de norepinefrina en las fibras neuronales simpáticas periféricas en dosis dependiente, con lo cual también se observó elevaciones del tono muscular liso. De esta forma, BZP actúa como un estimulante de aparato locomotor, causado por una estimulación excesiva del sistema nervioso.

Por su parte, TFMPP no posee propiedades de origen dopaminérgico o adrenérgicos, toda vez que no tiene actividad agonista sobre los receptores de serotonina, lo que también previene la receptación de éste neurotransmisor. Sin embargo, TFMPP y mCPP actúan sobre el sustrato del transportador de serotonina (SERT), el cual ocasiona la liberación de serotonina endógena localizadas en las neuronas pre sinápticas de manera muy similar a MDMA (éxtasis). TFMPP tiene afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT₁ and 5-HT₂, localizados en el tejido cerebral. Específicamente, se plantea que TFMPP Y mCPP actúan sobre los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, los cuales tienen un rol en los síntomas de ansiedad y depresión. Una estimulación sobre otro tipo de receptores serotoninérgicos como 5-HT_{1B1} y 5-HT_{1B2} con TFMPP concluyó que también presentaba efectos alucinógenos. A diferencia de mCPP, TFMPP tiene afinidad insignificante para el receptor 5-HT₃. En adición, existen estudios de toxicidad *in vitro* donde se han comparado varios derivados sintéticos, resultando ser TFMPP aquella que presentaba mayores efectos tóxicos células de neuroblastoma, células de origen cardiaco y células de origen hepático^{19, 20, 21}.

Finalmente y de manera similar a TFMPP, mCPP tiene afinidad por los sitios pre sinápticos del transportador SERT, por lo que se produce una recaptación inhibitoria, así como también tiene afinidad por los receptores de serotonina 5-HT (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, and 5-HT₇). Adicionalmente, esta sustancia tiene afinidad y actividad sobre los receptores adrenérgicos α ₁ y α ₂. Estudios realizados en animales, indican que a altas dosis de mCPP se produce un aumento en la dopamina extracelular en la región del nucleus accumbens.

3.2 Efectos terapéuticos

Las piperazinas originalmente fueron utilizadas como agentes anti-helmínticos en los años 1950 y fueron sintetizadas por investigadores de Burroughs, Wellcome & Co como un agente antiparasitario para el ganado, aun cuando no hay datos publicados acerca del uso de BZP como tratamiento para los parásitos intestinales. Luego, en los años 1970, se estudió la BZP como agente antidepresivo, investigaciones que finalmente se abandonaron debido a sus efectos de refuerzo similares a dexamfetamina. En los años 1980, los compuestos derivados de BZP fueron evaluados una vez más como agente antidepresivo, denominado Trelibet (EGYT-475) y befuraline (DIV-145). Cabe señalar, que existe evidencia de que el estudio alcanzó las fases I y II de los

¹⁹ Arbo *et al.* (2015). In vitro neurotoxicity evaluation of piperazine designer drugs in differentiated human neuroblastoma SH-SY5Y cells. Journal of applied toxicology. Early view (Online Version of Record published before inclusion in an issue).

²⁰ Arbo *et al.* (2014). Piperazine designer drugs induce toxicity in cardiomyoblast h9c2 cells through mitochondrial impairment. Toxicology Letters. Vol.229, n° 1, pp:178-189.

²¹ DaSilva *et al.* (2015). Hepatotoxicity of piperazine designer drugs: Comparison of different in vitro models. Toxicology in vitro. Vol.29,n°5, pp: 987-996.

ensayos clínicos y se determinó que actúan como una pro-droga, siendo metabolizada como BZP activa en humanos.

3.3 Efectos Recreativos u otros no terapéuticos

Una de las primeras referencias sobre el uso de BZP con un propósito recreacional, es decir, como estimulante produciendo euforia en el usuario que lo consume, se encuentra señalado en el libro Pihkal' (Shulgin and Shulgin, 1991), el cual indica que BZP puede ejercer un efecto en el organismo en un rango de 20 a 100 miligramos.

Estudios clínicos:

El Dr. Wilkins, en el año 2008, realizó una encuesta en Nueva Zelanda sobre los usos y efectos secundarios de pastillas de BZP/TFMPP en el consumo de 2010 participantes en fiestas. Los usuarios eran principalmente varones (60%), de origen europeo (75%), y con una edad promedio de 23 años. Dentro del 89 % de los usuarios, utilizaban estas pastillas en eventos sociales. Luego de este grupo de consumidores, el 91 % las combinaba con drogas de abuso como el alcohol, un 37% lo combinaba con tabaco y por último un 21% lo combinaba con cannabis. A continuación, se reportaron los síntomas adversos físicos más frecuentes: insomnio (54%), dolor de cabeza (26%) y náuseas (21%). Luego de ello se reportaron los síntomas adversos psicológicos más frecuentes: temperamento corto (12%), confusión (11%), ansiedad (10 %), depresión (10%), paranoia (9%) y alucinaciones auditivas (9 %).

Los síntomas más comunes luego de la ingesta de BZP en humanos son: ansiedad, vómitos, dolor de cabeza, palpitaciones, confusión, colapso y convulsiones. Algunos síntomas persisten hasta 24 horas luego de la ingesta. Los signos vitales mostraron efectos simpaticomiméticos en pacientes con taquicardia e hipertensión. Los efectos adversos fisiológicos con la ingesta de BZP no se manifestaron durante un tiempo de dos horas luego del consumo oral de BZP. Para experimentar un inicio de acción más rápido, algunos consumidores se inyectan por vía intravenosa BZP (pese a ser una vía de administración dolorosa, por cuanto se debe alcanzar la solución BZP. Caso reportado en el año 2005).

Un estudio con 27 mujeres adultas a las que se les suministró 50 mg por vía oral de BZP demostró signos fisiológicos y del estado de ánimo. Pasado de 120 minutos de la dosificación, se observó un aumento significativo en las presiones sistólicas y diastólicas, frecuencia cardíaca y un descenso en la temperatura corporal. Los resultados fisiológicos están mediados por el sistema nervioso periférico, y por tanto bajo la acción de dos adrenoreceptores, los cuales están relacionados con la taquicardia e hipertensión. Este caso fue reportado el año 2005

Asimismo, se realizó una encuesta en el hospital de Christchurch en Nueva Zelanda con 184 pacientes que se presentaron en el departamento de emergencia de este hospital, los que presentaban una posible intoxicación con BZP. Dentro de este grupo, 96 pacientes presentaban

niveles BZP en el plasma, que van desde 0 hasta 6.29 g/ml (promedio 0.68 g/ml). Los síntomas que presentaban en este grupo eran convulsiones, (los que tenían más alto valor de BZP en el plasma). Por otra parte, el 53 % de los pacientes ingresados habían consumido las píldoras de BZP junto con alcohol, sin embargo no presentaron convulsiones al ingerir esta combinación. Caso reportado el 2008.

Los efectos de las BZP combinados con TFMPP se investigaron en los hombre adultos después de una dosis oral de 100 mg y 30 mg de BZP y TFMPP. Esta administración produjo un aumento significativo de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca. Además, se encontró un aumento en el vigor, actividad, disforia. Esto se observó luego de 120 minutos después de su administración. Caso reportado el año 2011.

Un estudio de 35 voluntarios, que estaban en una fiesta, se realizó para evaluar los efectos asociados de BZP/ TFMPP en pastillas, las que fueron administradas con y sin alcohol .Los voluntarios se dividieron en grupos que recibieron: (1) placebo doble, (2) 300 mg BZP/ 74 mg TFMPP y placebo alcohol, (3) capsulas de placebo y 6 unidades de alcohol (57,6 g) y (4) 300 mg BZP/ 74 mg TFMPP más 6 unidades de alcohol (57,6 g). Los valores fueron calculados entre las 3 a 6 horas de la ingesta. Los niveles sanguíneos de BZP y TFMPP alcanzaron un máximo de 6,5 h con valores promedio de 585 y 41 ng/ml, respectivamente. Todo ello generó un aumento en el rendimiento, en la frecuencia cardiaca, la presión arterial y dificultad en llegar a dormir. Sin embargo, la administración de BZP / TFMPP solo o con alcohol llevando un riesgo en reacciones adversas graves, como agitación, ansiedad, alucinaciones, vómitos, insomnio y migraña; presentado por 4 sujetos de 10 en el grupo BZP/TFMPP y del grupo de BZP/ TFMPP mas alcohol 3 sujetos de 7 respectivamente. De los demás grupos no se pudo recopilar información, ya que el estudio fue interrumpido. Estudio realizado por Thompson en el año 2010.

En otra investigación con 14 voluntarios sanos (8 mujeres y 6 hombres) que recibieron una dosis oral de 05 mg/kg, o una dosis intravenosa de 0.1 mg/kg de mCp, se observó un aumento en la frecuencia cardiaca, la temperatura corporal, así como también un aumento de la prolactina en plasma y cortisol. El efecto estimulante de mCPP se confirmó a través de una lectura electroencefalografía. Estudio realizado en el año 1998.

En otro estudio realizado por Feucht en el año 2004 con 12 hombres sanos, luego de la administración mCPP, se observó un aumento significativo en la respuesta clínica. Estas reacciones incluyeron ansiedad, temblores, mareos, aumento de la sensibilidad a la luz y el ruido y el miedo a perder el control. Además, hubo un aumento en los niveles plasmáticos de ACTH, cortisol y prolactina en comparación con el placebo. Adicionalmente, se efectuó otro ensayo con 15 pacientes con estado de ánimo deprimido, suministrando una dosis oral única de 0.5 mg/kg de mCPP, demostrando un aumento de ACTH en el plasma, cortisol y la prolactina. Este estudio se realizó el año 2002.

El consumo de mCPP en humanos, ocasiona el síndrome de la serotonina, produciendo síntomas tales como ansiedad, mareos, confusión, escalofríos y sensibilidad a la luz y el ruido.

El consumo en humanos de BZP/TFMPP puede ocasionar altas tasas de reacciones adversas, con inclusión de toxicidad grave y ataques epilépticos, esto es bajo el uso recreativo con o sin ingesta simultánea de alcohol.

Los informes de casos de intoxicación relacionada con piperazinas se resumen en la siguiente tabla:

Tabla N°3. Resumen de casos reportados por consumo de piperazinas ²²					
Piperazina	Nombre callejero	Numero de comprimidos administrado	Síntomas	Detección Toxicológica	Referencias
BZP	A2	-	Bradicardia, hipertensión, pérdida de conciencia y muerte por edema cerebral	BZP y MDMA	Balmelli et al. (2001)
BZP	Rapture	4 comp.	Episodio psicótico agudo y auditiva y visual alucinaciones	BZP	Austin and Monasterio (2004)
mCPP		3 comp.	Agitación, alucinaciones visuales, taquicardia	mCPP (320 ng/mL en plasma y 2300 ng/mL in urine), alcohol (0.7 g/L), anfetamina (40 ng/mL), benzoilecgonina (47 ng/mL)	Kovaleva et al. (2008)
BZP/TFMPP	Éxtasis	4 comp.	Náuseas, síntomas disociativos, agitación, bruxismo, taquicardia	BZP (260–270 ng/mL en suero), TFMPP (30–60 ng/mL en suero)	Wood et al. (2008)
BZP	Party Pills	3-4 comp.	Hipertermia, taquicardia, rigidez muscular, hipotensión, coma	BZP (2.23 mg/L en plasma), MDMA (1.05 mg/L)	Gee et al. (2010)

²² Arbo y Bastos. Piperazine compounds as drugs of abuse M.D.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Estas drogas de diseño tiene una reputación de ser seguras, no obstante lo cual, varios estudios experimentales, clínicos y epidemiológicos, indican riesgos para los seres humanos, dañando a los neurotransmisores de serotonina, la hepatotoxicidad, neurotoxicidad, psicopatología y el potencial de abuso que generan estas drogas al consumirlas.

Ensayos para evaluar toxicidad

Estudios *in vitro*: Se ha estudiado que la combinación de BZP y TFMPP (2:1) en las píldoras imita los efectos de la MDMA en humanos. Los estudios en sinaptosomas demostraron que BZP es un liberador de 1-metil-4- ion fenilpiridinio, mientras que TFMPP es un liberador de serotonina; esta propiedad de liberación esta mediada por la actividad de sustrato a la dopamina (DAT) y serotonina (SERTs); aunque los derivados de piperazina eran menos potentes que la MDMA.

Al administrar mCPP, se observó en los sinaptosomas la liberación de 5 HT a través de SERT, además propiedades agonistas en los receptores de algunos 5 HT, como 5 HT_{2c} y propiedades antagonistas en otros tales como 5 HT_{2b} . Una diferencia importante entre mCPP y MDMA es el efecto sobre la liberación de dopamina en este modelo *in vitro*. La mCPP es capaz de liberar 5HT sin causar un agotamiento a largo plazo, ya que se libera solamente a nivel citoplasmático, mientras que MDMA induce la liberación de ambos citoplasmático y vesicular. Concluyendo que MCPP carece de potencial neurotóxico.

Estudios *in vivo*: En ratones, la BZP presento un patrón estimulante como clara de efectos en el comportamiento, esto se debe a la acción dopaminergico, con los efectos alucinógenos en la combinación de TFMPP/ BZP, medidas por la acción de las vías serotoninérgicas.

Cuando se administra BZP en ratas por vía intravenosa, genera un aumento de DA y 5HT a nivel cerebral, aunque el aumento de DA es más potente.

Cuando se administraba TFMPP inducia una elevación extracelular solo en los niveles de 5-HT, aunque eran 3 veces menos potente que la MDMA, gracias a estos hallazgos se propuso que los mecanismos farmacológicos TFMPP incluyen: (1) Actividad agonista completo en múltiples receptores de 5HT, (2) Agonista parcial o actividad antagonista en los receptores 5-HT_{2A} y (3) SERT mediadas por la liberación de actividad 5HT.

Cuando se administraban en conjunto BZP y TFMPP, la combinación de los fármacos (1:1) aumento la producción de DA y 5HT en el núcleo accumbens, las cuales están asociadas a que los efectos pueden aumentar a un aumentó en la dosis, es decir, el comportamiento es a dosis dependiente.

Los efectos adversos notificados después del abuso de mCpP, son ansiedad, mareos, alucinaciones, nauseas, escalofríos, migraña y ataques de pánico. Estos efectos se asemejan a los de MDMA, positivo como negativo. Los efectos alucinógenos se pueden deber a las propiedades

agonistas de mCPP en los receptores 5-TH2. Al igual tiene propiedades neuroendocrinas, liberando las hormonas como ACTH (hormona adrenocorticotropa), Cortisol y Prolactina fueron identificados, estos fueron mediados por los receptores 5-TH. Y la activación de los receptores 5-TH3 puede estar involucrada en las náuseas, las cuales son generadas por la acción agonista por mCPP.

Los estudios realizados en animales han indicado que las dosis elevadas de BZP/TFMPP provocan ataques en las ratas.

3.5 Análisis (incautaciones a la fecha)

El primer caso reportado de abuso de una piperazina, N-bencilpiperazina (BZP), fue en el año 1996 en los Estados Unidos. Posteriormente en septiembre en el año 2004, se detectó una sustancia similar al éxtasis, 1-(3-clorofenil) piperazina (mCPP) en las calles de Suecia y en los Países Bajos, eso fue reportado por el Sistema monitoreo de información de Drogas (DIMS). Sin embargo la sustancia mCPP se ha encontrado en 26 Estados miembros de la Unión Europea (UE) y en Noruega. Se estima que en el año 2006, aproximadamente 823.000 comprimidos de mCPP se incautaron en la Unión Europea, mientras que en los Países Bajos, el número de comprimidos mCPP se incautaron solo o en combinación con MDMA aumentando significativamente entre los años 2004 al 2007.

Los países que se han reportados el consumo activo de estas sustancias (BZP) son:

- Reino Unido consumidas como Tabletas, estas son obtenidas en sitios proveedores de internet. Caso reportado en el año 2010
- Nueva Zelanda, las Piperazinas con conocidas como píldoras del partido.
- Japón
- Bulgaria
- Suecia
- Sudáfrica

En relación a nuestro país, durante el mes de marzo del presente año 2015 el Instituto de Salud Pública a través del Laboratorio de Análisis de Ilícitos se detectó la presencia de la sustancia 1-(3-clorofenil) piperazina o mCPP, en la cual se encontraba en forma de comprimidos de color beige, el cual coincide con la forma de venta al tratar de imitar a la sustancia de características estimulante denominada éxtasis. El hallazgo de la sustancia se confirmó a través de técnica de cromatografía gaseosa con detector de masas. Cabe destacar que hasta el momento no se ha determinado la concentración de piperazina que contienen las muestras incautadas.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

4.1.1 Tratados internacionales

Durante la 58ª sesión de la Comisión de Estupefacientes celebrada del 9 al 17 de marzo de 2015, se decidió incorporar a la BZP al listado II de la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, conforme a las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud²³.

Legislación comparada:

La mayoría de los compuestos de piperazina están sometidos ya a fiscalización nacional en Australia, Japón y Nueva Zelandia; la BZP es objeto de fiscalización nacional en Bélgica, Dinamarca, España, Grecia, Malta y Suecia, la mCPP lo es en Finlandia y Grecia. Además, la Unión Europea ha adoptado medidas para garantizar que la BZP quede sujeta a fiscalización en todos sus Estados miembros²⁴.

En noviembre de 2009, Filipinas promulgó un reglamento sobre las sustancias sicotrópicas, en que se incluía la N-bencilpiperazina en la lista de drogas peligrosas. Asimismo, señala que en mayo de 2010 el Gobierno de Irlanda sometió a fiscalización diversas sustancias que estaban exentas de fiscalización internacional, incluidas la N-bencilpiperazina (BZP)²⁵.

Adicionalmente, el BZP y un grupo de piperazinas substituidas son controladas en el Reino Unido por el “Misuse of drug act 1971” mediante definición genérica, al estar clasificadas como drogas “clase C” en dicho documento²⁶.

En 2013 y 2014 se sometieron a fiscalización nacional en Turquía un gran número de nuevas sustancias psicoactivas no incluidas en las listas, entre las que se encontraban las piperazinas. Asimismo, el 7 de enero de 2014 entró en vigencia en México un decreto de modificación de la Ley General de Salud, en virtud del cual se clasificaron, entre otras, a la PIPERAZINA TFMPP (1,3-trifluoromethylphenylpiperazina) como sustancias sicotrópicas y se los sometió a las medidas de fiscalización nacionales aplicables a esa categoría de sustancias. En virtud de ese decreto, el ministerio público federal puede investigar y enjuiciar las actividades ilegales relacionadas con esas sustancias²⁷.

²³ <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/fcdc9169-29c9-4ebc-a589-b61113716708> (recuperado el 28 de Julio de 2015)

²⁴ Informe de drogas 2007, JIFE.

²⁵ Informe de drogas 2010, JIFE.

²⁶ Home Office UK. (2009). A Change to the Misuse of Drugs Act 1971 : Control of GBL, 1,4-BD, BZP and related piperazine compounds, a further group of anabolic steroids and 2 non-steroidal agents, synthetic cannabinoid receptor agonists and oripavine. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/100526/21-2009.pdf.

²⁷ Informe de drogas 2014, JIFE

Por su parte, el Gobierno de China ha adoptado medidas para fiscalizar a las NSP, entre ellas la de someter 12 nuevas sustancias psicoactivas a fiscalización nacional a partir del 1 de enero de 2014, entre las que se encuentra la N-bencilpiperazina (BZP)²⁸.

En el caso de Canada, existe “The Controlled Drugs and Substances Act”²⁹, que es la principal norma relacionada con el control de drogas, y que contiene seis listas específicas de sustancias controladas. Luego de un proceso de evaluación y análisis, de entre 18 y 24 meses, el año 2012 se incorporaron una serie de NSP a los listados, donde destacan las incorporadas en abril de dicho año: a) Benzylpiperazine [BZP], namely 1-benzylpiperazine and its salts, isomers and salts of isomers.; b) Trifluoromethylphenylpiperazine [TFMPP], namely 1-(3-trifluoromethylphenyl) piperazine and its salts, isomers and salts of isomers.

En Brasil, encontramos la RDC N° 36³⁰ de 3 de agosto de 2011, publicada el 5 del mismo mes y año, que dispuso la actualización del listado de sustancias psicotrópicas, estupefacientes y otras. En tal sentido, se incorporó en la lista F2 de psicotrópicos a las NSP: BZP ou 1-BENZILPIPERAZINA y el mCPP ou 1-(3-CLOROFENIL) PIPERAZINA.

Finalmente, en Estados Unidos la “TFMPP”³¹ no se encuentra controlada en los listados de la Controlled Substances ACT, por decisión de la Drug Enforcement Administration, mientras que la “BZP”³², por su parte, fue agregada a la lista I de la CSA en 2004.

4.2 Chile

4.2.1 Control Administrativo

El objetivo de este control es regular el uso, comercio nacional e internacional, elaboración, producción, entre otras actividades lícitas relacionadas a las sustancias estupefacientes y psicotrópicas. Su objetivo es asegurar la disponibilidad de las sustancias que tienen fines terapéuticos, así como exigir requisitos que resguarden la seguridad de los mismos.

4.2.1.1 Salud Humana

El Decreto Supremo N° 404 de control de estupefacientes, no controla las piperazinas ni sus derivados.

Actualmente en el Decreto Supremo N° 405, del Ministerio de Salud, que determina los psicotrópicos controlados, se encuentra en su lista II el “ZIPEPROL o μ -(μ -metoxibencil)-4-(b-metoxifenetil)-1-piperazinetanol”, que es un sustancia farmacológicamente activa con efectos

²⁸ Informe de drogas 2014, JIFE

²⁹ <http://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/page-26.html#h-30> (recuperado el 28 de julio de 2015)

³⁰ http://www.anvisa.gov.br/hotsite/talidomida/legis/RDC_36_2011.pdf (recuperado el 28 de julio de 2015)

³¹ http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/tfmpp.pdf (Recuperado el 28 de Julio de 2015)

³² http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/bzp.pdf (Recuperado el 28 de Julio de 2015)

antitusivos a nivel central, similares a la codeína, sin ser un derivado de morfina. El medicamento, comercializado en Chile, mantiene el núcleo químico central piperazina.

4.2.1.2 Salud animal

Conforme al Decreto Supremo N° 25 de 2005, del Ministerio de agricultura, en específico en el contenido de su artículo 26³³, se puede determinar que se genera una remisión a las normas sanitarias y penales en materia de estupefacientes y otras sustancias que causan dependencia.

4.2.2 Control Penal

Con excepción del medicamento comentado en el acápite anterior, esto es, ZIPEPROL, que se encuentra controlado en la lista I, las piperazinas y sus derivados no se encuentran controlados por el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba el reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas, y contiene los listados de las sustancias productoras de dependencia física o química, capaces de provocar graves efectos tóxicos o daños considerables a la salud y aquellas que no producen dichos efectos.

Como consecuencia de lo anterior, el status penal de la familia de las piperazinas es lícito, y en caso de asociarse a supuestos delitos de la ley N° 20.000, no podría imputarse responsabilidad, toda vez que faltaría uno de los elementos básicos de la estructura del delito, esto es el objeto material, quedando en definitiva la figura como atípica.

5. Consideraciones Finales

5.1 Seguridad Ciudadana

Existe en la actualidad un mercado latente de consumidores de derivados de piperazinas, ya que esta sustancia es comercializada como si fuese MDMA, y la casuística nacional indica que los participantes de las transacciones de estas sustancias desconocen la naturaleza de los componentes de las drogas comercializadas. Por tanto, se pueden generar bandas u organizaciones dedicadas al tráfico de este tipo de sustancias, en reemplazo de la sustancia sometida a control.

³³ El propietario y el director técnico del establecimiento responderán de la adquisición, mantención, tenencia y empleo de los estupefacientes, productos farmacéuticos que causan dependencia y otros sometidos a controles especiales, en la forma y condiciones que establece la normativa pertinente.

5.2 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, los siguientes derivados de piperazinas:

1. BZP o (1-bencilpiperazina).
2. TFMPP o (1,3-trifluorometilfenilpiperazina).
3. m-CPP o 1-(3-clorofenil) piperazina.

Bibliografía

- a) Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), BZP and other piperazines (2011), disponible en <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>.
- b) Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), Report on the risk assessment of BZP in the framework of the Council decision on new psychoactive substances, Lisboa, Portugal (2009).
- c) Piperazine, disponible en <http://chemindustry.ru/Piperazine.php>.
- d) Oficina Europea de Policía (Europol) y Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA), Europol-EMCDDA Active Monitoring Report on a new psychoactive substance: 1-(3-chlorophenyl)piperazine (mCPP), Lisboa, Portugal (2006).
- e) Flores J. Farmacología Humana. 3 ed. Barcelona, España: Masson; 1997. p.1239-1243.
- f) M.d.Arbo, M.L.Bastos, H.F.Carmo. Piperazine compounds as drugs of abuse. Drug and alcohol dependence 2011, 122(2012):174-185.
- g) Jurisprudencia consultada con fecha 28 de julio de 2015 en <http://vlex.cl>