



Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2018-2020)

Coordinación interinstitucional y recopilación de información disponible sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas, para la actualización de los listados de control de drogas.

Tabla de contenido

| | |
|---|----|
| Introducción | 4 |
| Instituciones participantes | 6 |
| Resumen Ejecutivo | 7 |
| SECCIÓN 1: NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS APARECIDAS EN CHILE ENTRE LOS AÑOS 2018-2020..... | 11 |
| 1. Antecedentes | 12 |
| 2. Formas de presentación de las nuevas drogas aparecidas en Chile | 14 |
| 3. Nuevas Drogas aparecidas en Chile durante los años 2018 y 2020 | 17 |
| 3.1. Flunitrazolam (grupo de NSP: otras sustancias)..... | 19 |
| 3.1.1. Perfil Químico | 20 |
| 3.1.2. Perfil Farmacológico..... | 21 |
| 3.1.3. Control normativo | 24 |
| 3.2. Mitraginina/Kratom (grupo de NSP: sustancias de origen vegetal)..... | 25 |
| 3.2.1. Perfil Químico | 26 |
| 3.2.2. Perfil Farmacológico..... | 27 |
| 3.2.3. Control normativo | 29 |
| 3.3. Amida del ácido lisérgico, 1-acetil-N,N-dietilisergamida y 4-acetoxi-dietil-triptamina (grupos de NSP: otras sustancias y triptaminas sintéticas)..... | 29 |
| 3.3.1. Perfil Químico | 31 |
| 3.3.2. Perfil Farmacológico..... | 34 |
| 3.3.3. Control normativo | 36 |
| 3.4. 4-Fluoro-MDMB-Butinaca (grupos de NSP: cannabinoides sintéticos)..... | 37 |
| 3.4.1. Perfil Químico | 38 |
| 3.4.2. Perfil Farmacológico..... | 40 |
| 3.4.3. Control normativo | 40 |
| 4. Recomendación..... | 41 |
| SECCIÓN 2: NSP INCLUIDAS EN LAS ACTUALIZACIONES DE LOS TRATADOS INTERNACIONALES DE DROGA..... | 42 |
| 1. Antecedentes | 43 |

| | |
|--|----|
| 2. Formas de presentación de las nuevas drogas incorporadas a las Convenciones Internacionales de Drogas..... | 44 |
| 3. Nuevas Sustancias Psicoactivas incluidas en los tratados internacionales entre los años 2018-2020 y que no se encuentran reguladas por el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2008) | 47 |
| 3.1. Acriloilfentanilo, 4-fluoroisobutirfentanilo, 4-fluorobutirfentanilo, ocfentanilo, furanilfentanilo, THF-F, metoxiacetilfentanilo, orto-fluorofentanilo, ciclopropilfentanilo, parafluorobutirilfentanilo, cronilfentanilo y valerilfentanilo (grupos de NSP: otras sustancias, análogos de fentanilo)..... | 47 |
| 3.1.1. Perfil Químico | 48 |
| 3.1.2. Perfil Farmacológico..... | 51 |
| 3.1.3. Control normativo | 57 |
| 3.2. ADB-FUBINACA, CUMYL-4CNBINACA, 5F-MDMB-PICA, 4F-MDMB-BINACA (Grupo de NSP: Cannabinoides Sintéticos) | 58 |
| 3.2.1. Perfil Químico | 59 |
| 3.2.2. Perfil Farmacológico..... | 61 |
| 3.2.3. Control normativo | 62 |
| 3.3. Flualprazolam (Grupo de NSP: otras sustancias, benzodiazepinas de diseño)..... | 63 |
| 3.4. Alfa-PHP y 4-CMC (Grupo de NSP: catinonas sintéticas) | 64 |
| 4. Recomendación..... | 64 |
| SECCIÓN N°3: NSP QUE CONSTANTEMENTE APARECEN EN EL MUNDO..... | 65 |
| 1. Antecedentes | 66 |
| 2. NSP sobre las cuales se tiene evidencia han aparecido de manera constante alrededor del mundo | 68 |
| 2.1. JWH-019, JWH-081, JWH-203 y JWH-250 (Grupo de NSP: cannabinoides sintéticos) | 68 |
| 2.1.1. Perfil Químico | 69 |
| 2.1.2. Perfil Farmacológico..... | 71 |
| 2.1.3. Control normativo | 73 |
| 2.2. Etcatinona, α -pirrolidinopropiofenona (α -PPP), α -pirrolidinohexanofenona (α -PHP) y 4-clorometcatinona (4-CMC) (Grupo de NSP: catinonas sintéticas) | 75 |
| 2.2.1. Perfil Químico | 76 |
| 2.2.2. Perfil Farmacológico..... | 79 |
| 2.2.3. Control normativo | 80 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 2.3. | Alfa-Metiltriptamina (AMT), 4-AcO-MET, MBZP y 4-FPP (Grupo de NSP: triptaminas y piperazinas) | 81 |
| 2.4. | Alfa-metiltriptamina (AMT) y 4-acetoxi-metiletitriptamina (4-ACO-MET). (Grupo de NSP: triptaminas) | 83 |
| 2.4.1. | Perfil Químico | 84 |
| 2.4.2. | Perfil Farmacológico | 85 |
| 2.4.3. | Control normativo | 86 |
| 2.5. | Metilbencilpiperizina (MBZP) y 4-fluorofenilpiperazina (4-FPP) (Grupo de NSP: piperazinas) | 87 |
| 2.5.1. | Perfil Químico | 88 |
| 2.5.2. | Perfil Farmacológico | 89 |
| 2.5.3. | Control normativo | 90 |
| 3. | Dimetilamilamina y Dimetocaína (Grupo de NSP: otras sustancias) | 91 |
| 3.1. | Dimetilamilamina (DMAA) | 91 |
| 3.1.1. | Perfil Químico | 92 |
| 3.1.2. | Perfil Farmacológico | 92 |
| 3.1.3. | Control normativo | 93 |
| 3.2. | Dimetocaína | 94 |
| 3.2.1. | Perfil Químico | 94 |
| 3.2.2. | Perfil Farmacológico | 95 |
| 3.2.3. | Control normativo | 96 |
| 4. | Recomendación | 97 |
| | ANEXO: OTRAS SUSTANCIAS DE INTERÉS NACIONAL | 98 |
| 2.1. | Perfil Químico | 101 |
| 2.2. | Perfil Farmacológico | 102 |
| 2.3. | Control normativo | 104 |
| 3. | <i>Poppers</i> (Nitrito de Amilo, Nitrito de Butilo y Nitrito de Isobutilo, Nitrito de isopropilo y Nitrito de isoamilo) | 105 |
| 3.1. | Perfil Químico | 106 |
| 3.2. | Perfil Farmacológico | 108 |
| 3.3. | Control normativo | 109 |
| 4. | Recomendación | 109 |

Introducción

El presente documento es parte de la labor de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas, una instancia interinstitucional creada en Chile el año 2015 con la finalidad de analizar de manera preventiva la situación de las nuevas sustancias psicoactivas alrededor del mundo y que - en algunos casos - han llegado a Chile, estableciendo además un conocimiento transversal entre las instituciones que la componen, respecto a la situación de estas nuevas drogas. El análisis propuesto, se sustenta en las competencias de cada institución participante y se transforma en un soporte para la actualización de los listados de drogas del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2007).

Las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) son definidas por la Oficina Contra la Droga y el Delito de Naciones Unidas (UNODC, por su sigla en inglés) como “sustancias de abuso, en estado puro o en forma de preparación, que no se encuentran controladas bajo la Convención Única sobre Drogas Estupefacientes de 1961 o bajo el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública”. Hasta el cierre del presente reporte, alrededor del mundo se conoce la existencia de 1008 NSP, número que aglutina detección y notificaciones desde 125 países diferentes. Estas NSP son categorizadas en 9 grupos de acuerdo a su estructura química y efectos en los consumidores, a saber: aminoindanos, sustancias tipo fenciclidina, piperazinas, feniletilaminas, sustancias de origen vegetal, triptaminas, catinonas sintéticas, cannabinoides sintéticos y otras sustancias. Los dos últimos grupos son de especial relevancia, pues corresponden a las categorías más numerosas de NSP, aquellas que mayormente se relacionan con muertes por intoxicación y, específicamente las denominadas “otras sustancias”, consideran un importante número de análogos de fentanilo, drogas en parte responsables de la crisis de consumo de opioides, principalmente en América del Norte, y que solo durante el año 2019 dejó 75.000 muertos en Estados Unidos debido a los efectos adversos y tóxicos derivados de su consumo.

En Chile, de acuerdo con los antecedentes de incautaciones, el mercado de las drogas sintéticas continúa siendo liderado por sustancias “comunes”, como lo son el éxtasis (MDMA) y el LSD (dietilamina del ácido lisérgico). Sin embargo, durante los últimos años se ha identificado una diversificación en los tipos de drogas detectadas, en primera instancia, por la aparición de productos que contenían cannabinoides sintéticos (SPICE) y luego, con la fuerte irrupción de las drogas de efectos estimulantes y empatógenos llamadas NBOMes. Junto a estas NSP han aparecido también en Chile: nuevos alucinógenos (p. ej. análogos de LSD y triptaminas sintéticas), noveles estimulantes (catinonas sintéticas) y nuevos sedantes (sustancias tipo fenciclidina). En total, entre los años 2015 y 2020, 38 NSP han sido detectadas intentando ser ingresadas y comercializadas en el país.

En este contexto, la Mesa Nacional de Nueva Sustancias Psicoactivas ha desarrollado insumos en referencia a 8 de los 9 grupos de NSP propuestos por UNODC, incluyendo 145 sustancias y sus respectivos isómeros, y considerando la revisión de las sustancias más relevantes a la fecha y

aquellas que podrían suponer mayor riesgos para la Salud Pública. Hasta la fecha se han sometido a control 110 NSP como resultado del trabajo de la Mesa Técnica, número que contrasta con las 38 sustancias que han sido identificadas en el país y que da cuenta del trabajo y análisis proactivo dicha instancia interinstitucional. La situación descrita, se enmarca en el análisis realizado por UNODC en el Informe Mundial de Drogas del 2020, donde plantea que una posible ralentización del fenómeno de las NSP podría ser consecuencia de que las NSP más ampliamente usadas y dañinas alrededor del mundo, ya se han puesto bajo control tanto a nivel internacional como en los respectivos países.

El presente documento se divide en 3 secciones: a) Nuevas Sustancias Psicoactivas aparecidas en Chile entre los años 2018-2020, b) NSP incluidas en las actualizaciones de los tratados internacionales de droga y c) NSP que constantemente aparecen en el mundo. En el primer segmento se entrega una revisión de aquellas nuevas drogas, no controladas por la normativa chilena, que han aparecido en territorio nacional entre junio de 2018 y septiembre de 2020. El siguiente apartado, hace referencia a las drogas que han sido incorporadas a los tratados internacionales de drogas y que no se encuentran presentes en el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, lo que corresponde a un ejercicio indispensable para mantener actualizada la normativa chilena respecto a los Convenios Internacionales. La tercera sección da cuenta de las NSP que constantemente aparecen alrededor del mundo y que, aunque similares en efectos a drogas con alta prevalencia de consumo en Chile, no se encuentran aún controladas en el país. Adicionalmente, se presentan dos anexos que hacen referencia a las sustancias denominadas “poppers” y al medicamento tramadol, además de ejemplos de diferentes estrategias normativas para controlar a estas nuevas drogas. Si bien, los poppers y tramadol no calzan dentro de la categoría de las nuevas sustancias psicoactivas, son parte importante de los fenómenos de drogas emergentes en el país y resulta oportuna su identificación y propuesta de control.

Este cuarto informe, la Mesa Nacional de NSP completa un tipo de trabajo para afrontar la aparición de nuevas drogas basado en la proactividad, interdisciplinaridad y la evidencia científica, siempre manteniendo su atención en la prevención. Esta búsqueda permite, no solo responder a la aparición de nuevas sustancias en territorio nacional, sino que evaluar de manera constante y preventiva la existencia de nuevas drogas alrededor del mundo, considerando su temporalidad, efectos y consecuencias tóxicas, así como el riesgo que representan para la Salud Pública y Seguridad ciudadana en Chile.

Finalmente, agradecer a todas las instituciones partícipes del trabajo de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas y a todos los funcionarios que formaron parte de los equipos técnicos que estuvieron en su representación.

Unidad de Sustancias Químicas Controladas

División de Seguridad Pública

Subsecretaría del Interior

Instituciones participantes



Resumen Ejecutivo

Luego del trabajo realizado en la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas entre los años 2018 y 2020, la instancia técnica considera apropiada la siguiente recomendación:

a) Incluir en la lista del artículo N° 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 SINTÉTICAS | | |
|--------------------------|--------------------|---|
| N° | Nombre Común | Nombre IUPAC o Nombre Químico |
| 1 | 4-clorometcatinona | 1-(4-clorofenil)-2-(metilamino)propanona |
| 2 | Alfa-PHP | 1-fenil-2-(pirrolidin-1-il) hexanona |
| 3 | Alfa -PPP | 1-fenil-2-(1-pirrolidinil) propanona |
| 4 | Etcatinona | 2-Etilamino-1-fenilpropanona |
| CANNABINOIDES SINTÉTICOS | | |
| 5 | ADB-FUBINACA | N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboxamida |
| 6 | CUMYL-4CNBINACA | 1-(4-cianobutil)-N-(1-metil-1-fenil-etil)indazol-3-carboxamida |
| 7 | 5F-MDMB-PICA | Metil 2-(1-(5-fluoropentil)-1H-indol-3-carboxamida)-3,3-dimetilbutanoato |
| 8 | 4F-MDMB-BUTINACA | Metil 2-(1-(4-fluorobutil)-1H-indazol-3-carboxamida)-3,3-dimetilbutanoato |
| 9 | JWH-019 | 1-hexil-1H-indol-3-il)-1-naftalenil-metanona |

| | | |
|-------------------------------------|---------------------|---|
| 10 | JWH-081 | (4-metoxi-1-naftalenil)(1-pentil-1H-indol-3-il)-metanona |
| 11 | JWH-203 | 2-(2-clorofenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)-etanona |
| 12 | JWH-250 | 1-(1-pentil-1H-indol-3-il)-2-(2-metoxifenil)-etanona |
| TRIPTAMINAS | | |
| 13 | 4-AcO-MET | 4-Acetoxi-N-metil-N-etiltriptamina |
| 14 | 4-AcO-DET | 4-Acetoxi-N,N-dietiltriptamina |
| 15 | Alfametiltriptamina | 1-(1H-indol-3-il)propan-2-amina |
| PIPERAZINAS | | |
| 16 | 4-FPP | 1-(4-fluorofenil)piperazina |
| 17 | MBZP | 1-bencil-4-metilpiperazina |
| SUSTANCIAS DE ORIGEN VEGETAL | | |
| 18 | Mitraginina | Metil (16E,20β)-9,17-dimetoxicorin-16-en-16-carboxilato |
| OTRAS SUSTANCIAS | | |
| 19 | Flualprazolam | 8-cloro-6-(2-fluorofenil)-1-metil-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina |
| 20 | Flunitrazolam | 6-(2-fluorofenil)-1-metil-8-nitro-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina |
| 21 | Dimetocaína | (3-Diethylamino-2,2-dimethylpropyl)-4-aminobenzoato |
| 22 | DMAA | 4-metil-2-aminohexano |
| 23 | Acetil-LSD | 1-acetil-N,N-dietilisergamida |
| 24 | LSA | (8β)-9,10-didehidro-6-metil-ergolina-8-carboxamida |

| | | |
|----|-----------------------------|--|
| 25 | Acrilfentanilo | N-fenil-N-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]prop-2-enamida |
| 26 | Ciclopropilfentanilo | N- (1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilciclopropanocarboxamida |
| 27 | Crotonilfentanilo | (E)-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilbut-2-enamida |
| 28 | Furanilfentanilo | N-(1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilfuran-2-carboxamida |
| 29 | Metoxiacetilfentanilo | 2-metoxi-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilacetamida |
| 30 | Ocfentanilo | N-(2-fluorofenil)-2-metoxi-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)acetamida |
| 31 | Ortofluorofentanilo | N-(2-fluorofenil)-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)propionamida |
| 32 | Parafluorobutirilfentanilo | N-(4-fluorofenil)-N-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]butanamida |
| 33 | 4-fluoroisobutirilfentanilo | N-(4-fluorofenil)-N-(1-fenetilpiperidin-4-il)isobutiramida |
| 34 | Tetrahidrofuranilfentanilo | N-fenil-N-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]tetrahidrofuran-2-carboxamida |
| 35 | Valerilfentanilo | N-(1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilpentanamida |

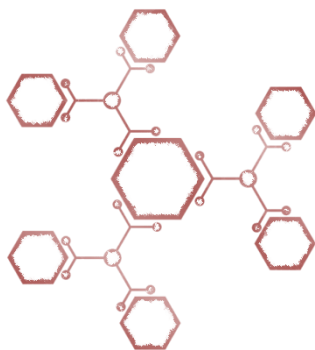
b) Incluir en la lista del artículo N°2 del Decreto Supremo N° 867, que contiene aquellas sustancias que producen dependencia física o psíquica, a la siguiente sustancia psicoactiva:

| OTRAS SUSTANCIAS DE INTERÉS NACIONAL | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| N° | Nombre Común | Nombre IUPAC o Nombre Químico |
| 36 | Tramadol | (1R,2R)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol |
| 37 | Nitrito de Alquilo (Popper) | Nitrito de butilo |
| 38 | Nitrito de Alquilo (Popper) | Nitrito de isobutilo |

| | | |
|----|--------------------------------|-----------------------|
| 39 | Nitrito de Alquilo (Popper) | Nitrito de amilo |
| 40 | Nitrito de Alquilo (Popper) | Nitrito de isoamilo |
| 41 | Nitrito de Alquilo (Popper) | Nitrito de isopropilo |

- c) Incluir en la lista del artículo 5 del Decreto Supremo N° 867, que contiene aquellas sustancias que se clasifican como especies vegetales productoras de sustancias estupefacientes o sicotrópicas:

| SUSTANCIAS DE ORIGEN VEGETAL | | |
|------------------------------|--------------|---------------------------|
| N° | Nombre Común | Nombre Científico |
| 42 | Kratom | <i>Mitragyna speciosa</i> |



SECCIÓN 1: NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS APARECIDAS EN CHILE ENTRE LOS AÑOS 2018-2020

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Flunitrazolam | Amida del ácido lisérgico |
| Mitraginina/Kratom | 1-Acetil-LSD |
| 4-Acetoxi-dietil-triptamina | 4F-MDMB-butinaca |

1. Antecedentes

En Chile, durante los últimos años ha existido un aumento en la aparición de nuevas drogas sintéticas. Es posible vincular este escenario con la situación de estos compuestos a nivel mundial, por ejemplo, en el Informe Mundial Sobre Drogas del año 2019, la Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC) destaca la tendencia al ascenso que ha tenido el número de nuevas sustancias psicoactivas durante los últimos 10 años y propone que este crecimiento se ha visto marcado por una gran “diversidad y complejidad” en las nuevas drogas aparecidas¹. En este escenario cumplen un rol importante las nuevas sustancias psicoactivas, o NSP, las que pueden ser definidas como "sustancias de abuso, ya sea en forma pura o en preparado, que no son controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio de 1971 sobre Sustancias Sicotrópicas, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública"².

Este grupo de sustancias comenzó a ser monitoreada por el programa Global Synthetics Monitoring: Analyses Reporting and Trends (Global SMART), lanzado por UNODC el año 2008³. El programa de UNODC busca aumentar la capacidad de las autoridades y estados miembros, para generar, administrar y reportar información sobre drogas sintéticas. Con base en este trabajo, se ha detectado que desde el año 2008 el número de NSP aparecidas alrededor del mundo ha aumentado desde 28 identificadas aquel año hasta 1008 a mediados del año 2020⁴. Esta constante aparición, junto a otros antecedentes como los novedosos métodos de oferta (sitios web, aplicaciones y redes sociales), la baja percepción de riesgo y nuevos medios de distribución (p. ej. servicios de courier), favorecidos por la gran potencia⁵ y consecuentemente una menor cantidad es necesaria para conseguir sus efectos, estarían posibilitando que estas nuevas drogas permeen los controles propuestos por diferentes países^{6,7,8,9,10,11}. En la Figura N° 01 se observa el número acumulado de NSP reportadas alrededor del mundo entre los años 2008 y 2020:

¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Informe Mundial sobre las drogas 2019. Disponible en: https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR2019_B1_S.pdf.

² United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Información básica sobre “Nuevas sustancias psicoactivas”. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_Factsheet_Spanish.pdf

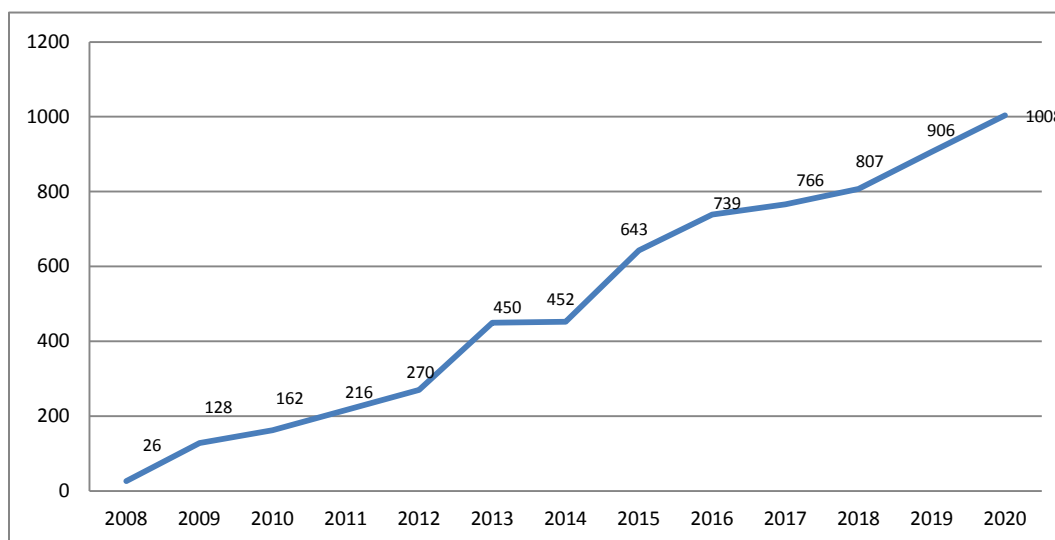
³ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2013. The challenge of new psychoactive substances. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_Report.pdf.

⁴ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁵ Potencia: se refiere a la actividad de la droga en términos de concentración o cantidad requerida de la droga para producir el efecto determinado.

⁶ Miliano C, Margiani G, Fattore L, De Luca MA. Sales and Advertising Channels of New Psychoactive Substances (NPS): Internet, Social Networks, and Smartphone Apps. Brain Sci. 2018 Jun 29;8(7):123. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2076-3425/8/7/123>.

Figura N°01. Número acumulado de NSP reportadas alrededor del mundo entre los años 2008 y 2020



Fuente: UNODC, Early Warning Advisory on NPS

En cuanto al mercado de drogas sintéticas en Chile, este continúa siendo dominado por drogas que podrían considerarse “típicas”, como lo son la metilendioximetanfetamina (MDMA/éxtasis/m/molly) y la dietilamina del ácido lisérgico (LSD/ácido/trip)¹². A estas drogas sintéticas se les han sumado una significativa presencia de ketamina y estimulantes/alucinógenos de la familia de las feniletilaminas, conocidos como NBOMes (p.ej. 25C-NBOMe, 25I-NBOMe, 25B-NBOMe)¹³. Sin embargo, y en línea con lo descrito a nivel internacional, en Chile también se viene observando una diversificación en la naturaleza de las drogas sintéticas incautadas. La aparición de estas “nuevas drogas” puede rastrearse hasta el año 2009, cuando las primeras NSP fueron detectadas en territorio nacional; aquel año el producto conocido como “Spice” (una mezcla de

⁷ Bureau of International Narcotics and Law Enforcement Affairs. 2019. Advisory to the Shipping Industry on the Illicit Movement Methods Related to the Trafficking of Fentanyl and Other Synthetic Opioids. Disponible en: <https://www.state.gov/wp-content/uploads/2020/02/Fentanyl-Advisory-Movement-Tab-C-508.pdf>.

⁸ Digital Forensic Research Lab. 2019. Anonymous Messenger Apps and Drug Distribution in Ukraine. Disponible en: <https://medium.com/dfrlab/anonymous-messenger-apps-and-drug-distribution-in-ukraine-1023378b3374>.

⁹ Vreeker A, van der Burg BG, van Laar M, Brunt TM. Characterizing users of new psychoactive substances using psychometric scales for risk-related behavior. *Addict Behav.* 2017 Jul;70:72-78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030646031730076X?via%3Dihub>.

¹⁰ World Health Organization (WHO) & United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2018. Addressing the challenges of non-medical use of opioids. Disponible en: https://www.who.int/medicines/news/2018/Meeting_report24-25SeptWHO-HQ.pdf?ua=1.

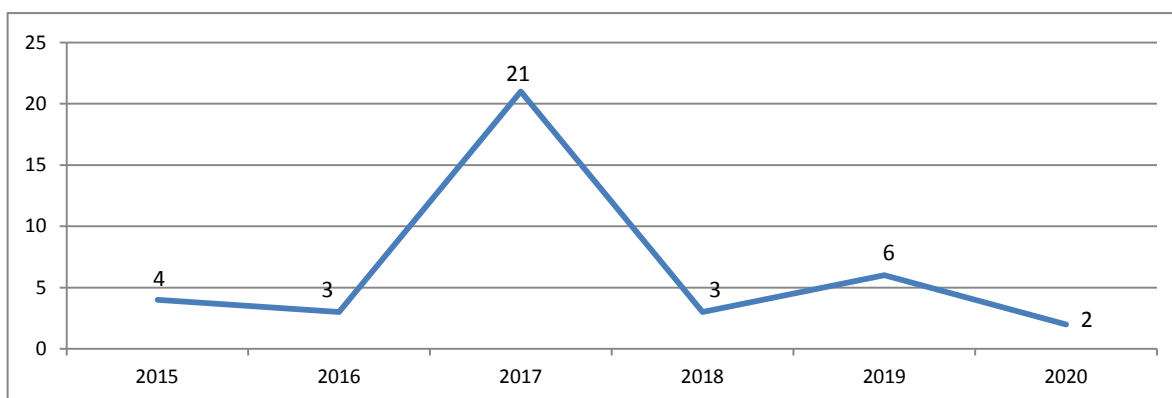
¹¹ Aldridge J, Askew R. Delivery dilemmas: How drug cryptomarket users identify and seek to reduce their risk of detection by law enforcement. *Int Journal of Drug Policy.* 2017 Mar;41:101-109. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955395916303140>.

¹² Datos de incautaciones proporcionados por Policía de Investigaciones de Chile e Instituto de Salud Pública.

¹³ Cooperativa.cl 2019. Consumo de drogas sintéticas en Chile aumentó un 680 por ciento en dos años. Disponible en: <https://www.cooperativa.cl/noticias/pais/policial/drogas/consumo-de-drogas-sinteticas-en-chile-aumento-un-680-por-ciento-en-dos/2019-02-11/111503.html>.

cannabinoides sintéticos con efectos estimulantes) ya era comercializado en Chile^{14,15,16}. Debido al peligro que estas sustancias pueden significar para la Salud Pública, el mismo año se decidió controlar 6 cannabinoides sintéticos que habitualmente se encontraban en los productos “Spice”¹⁷. De manera similar, el año 2014, se produjo la incautación de otras sustancias psicoactivas hasta ese momento desconocidas en Chile: los “NBOMes”. Estas drogas, que imitan tanto la forma de presentación del LSD (estampillas o *blotters*) como parte de sus efectos, fueron incluidas el año 2015 en el Reglamento de drogas de la Ley N° 20.000, Decreto Supremo N°867 del Ministerio de Interior¹⁸. Desde aquellos eventos, la presencia en Chile de NSP se ha reiterado y entre los años 2015 - 2020 han aparecido 38 NSP en territorio nacional¹⁹. En la Figura N° 02 se observa el número de NSP detectadas en Chile entre los años 2015 y mayo del 2020.

Figura N°02. Número de NSP aparecidas en Chile entre los años 2015 y mayo del 2020.



Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas.

2. Formas de presentación de las nuevas drogas aparecidas en Chile

La forma física en la que se presentan las NSP alrededor del mundo es uno de los aspectos más significativos del fenómeno. Un ejemplo de esto lo representan los cannabinoides sintéticos, un

¹⁴ Emol Nacional. 2020. Spice, la droga de moda, ahora dejó de venderse por Internet en Chile. Disponible en: <https://www.emol.com/noticias/nacional/2009/04/22/354781/spice-la-droga-de-moda-ahora-dejo-de-venderse-por-internet-en-chile.html>.

¹⁵ Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). 2009: Comunicado de Prensa: Esta es la primera vez que se establece una alerta para Spice. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/comunicado/2009/12/Spice%20dio%20positivo.pdf>.

¹⁶ La Tercera. 2016. PDI detecta nuevo tipo de cannabis sintética y se analiza incorporar sustancias a la ley. Disponible en: <https://www.latercera.com/noticia/pdi-detecta-nuevo-tipo-de-cannabis-sintetica-y-se-analiza-incorporar-sustancias-a-la-ley/>.

¹⁷ Aprueba Incorporación De Sustancias Que Indica En Decreto N° 867, De 2007. (2009). <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1002598&idParte=8621151&idVersion=2009-05-23>

¹⁸ Ministerio del Interior y Seguridad Pública. 2009. Decreto 324 Aprueba incorporación de sustancias que indica en el Decreto N° 867, de 2007, que aprueba Reglamento de la Ley n° 20000. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1075805&idParte=9584866&idVersion=2015-03-30>.

¹⁹ Información obtenida en el marco de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas

grupo de nuevas drogas, producidas, comercializadas y consumidas, para obtener efectos similares a los del cannabis, pero que se presentan en origen de manera muy diferente a lo obtenido desde la planta de cannabis. Por ejemplo, en el Reino Unido se ha establecido que estas drogas llegan desde China habitualmente en forma de un polvo finamente dividido (lo que facilita su transporte)²⁰ y posteriormente, y antes de su comercialización, el polvo es solubilizado y pulverizado sobre mezclas vegetales inertes, logrando un producto que además de los efectos, posee una forma de presentación similar al cannabis natural y que puede ser consumido como tal (mediante el acto de fumar)²¹. Este ejemplo, sirve para transmitir uno de los desafíos que representan estas nuevas drogas, cuando muchas son capaces de permear nuevos mercados debido a que son comercializadas como sustitutos de drogas comunes²². Esta “imitación” es un factor de riesgo para el consumidor de estas drogas, pues lo expone a sustancias no deseadas o desconocidas^{23,24}.

En Chile, de acuerdo a la información proporcionada por el Servicio Nacional de Aduanas, entre los años 2016 y 2020, los procedimientos de incautación para drogas sintéticas dieron cuenta, principalmente, de la llegada de 3 formas físicas: estampillas, comprimidos y polvos, representando respectivamente un 37, 33 y 25% de las drogas incautadas en el periodo descrito. Otros formatos menos comunes fueron: líquidos, sólidos (diferentes al polvo), e incluso, líquidos impregnados en prendas de vestir²⁵. En la Imagen N° 01 se pueden observar NSP incautadas en Chile presentadas como estampillas, comprimidos y polvo.

²⁰ Higgins K, O'Neill N, O'Hara L, et al. Evidence for public health on novel psychoactive substance use: a mixed-methods study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019 Aug. (Public Health Research, No. 7.14.) Chapter 7, Synthetic cannabinoids. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544991/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544991/>

²¹ Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). 2015. Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/)

²² Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACMD). Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm (2015). Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/)

²³ Vari M, Pichini S, Giorgetti R, Busardò F. 2016. New psychoactive substances—Synthetic stimulants. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wfs2.1197>

²⁴ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2019. Synthetic Drugs in East and South-East Asia. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/southeastasiaandpacific/Publications/2019/2019_The_Challenge_of_Synthetic_Drugs_in_East_and_SEA.pdf

²⁵ Información proporcionada a la Mesa de NSP por el Servicio Nacional de Aduanas.

Imagen N°01. NSP incautadas en Chile presentadas como estampillas, comprimidos y polvo. En la imagen se muestran sustancias de la familia de las feniletilaminas (NBOMEs y 2C-X).



Fuente: Servicio Nacional de Aduanas, 2020

Importante resulta destacar que la diversificación en la formas de presentación, no solo se asocia al fenómeno de las NSP, sino que también puede identificado en drogas sintéticas comunes, como los es por ejemplo el MDMA (éxtasis). La siguiente figura muestra la detección de estas sustancias en formas inusuales (ropa impregnada y golosinas).

Imagen N°02. Formas inusuales de presentación para la droga sintética MDMA (éxtasis)



Fuente: Servicio Nacional de Aduanas, 2020

En cuanto a la ubicación geográfica de las referidas incautaciones, los procedimientos ocurrieron principalmente en la Región Metropolitana (91%), seguida con porcentajes menores por la Quinta Región (4%) y Aysén (1,8%)²⁶.

Es importante destacar que las formas físicas descritas para las NSP incautadas (estampillas, comprimidos y polvos) concuerdan con aquellas de otras drogas sintéticas y semi-sintéticas consumidas en Chile, como lo son: LSD, éxtasis y los derivados cocaínicos²⁷. Esta situación es relevante pues como se ha destacado anteriormente no resulta extraño que los usuarios adquieran y consuman estas nuevas drogas sin saber su real identidad, exponiéndolos a graves efectos adversos e intoxicaciones²⁸. Este desconocimiento sobre lo que se está ingiriendo, ya ha sido vinculado por diversos medios a un número importante de intoxicaciones graves, incluso con resultados letales, especialmente en Europa y América del Norte^{29, 30, 31}.

3. Nuevas Drogas aparecidas en Chile durante los años 2018 y 2020

Entre los años 2018 y 2020 ha sido informada la aparición en territorio nacional de 12 drogas que son catalogadas internacionalmente bajo el concepto de Nuevas Sustancias Psicoactivas. Sin embargo, y debido al trabajo de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas, 6 de ellas ya se encontraban tipificadas en los listados de control de Chile. Para mayores detalles ver la Tabla N° 01.

²⁶ Información proporcionada a la Mesa de NSP por el Servicio Nacional de Aduanas.

²⁷ Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). 2018. Principales resultados Estudio Cualitativo de Caracterización de la Población Consumidora de Drogas Sintéticas en la Región Metropolitana. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2018/03/2018_apuntes02.pdf

²⁸ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2017. July 2017 – France: NPS are being sold under different brand names, at varying levels of purity, and as other illicitly-used drugs, without users being aware. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/96473028-5c2f-4ee2-972f-6a5cdb7248f4>

²⁹ BBC News. 2013. Seven deaths are linked to fake ecstasy tablets, police say. Disponible en: <https://www.bbc.com/news/uk-scotland-glasgow-west-23258117>.

³⁰ The Telegraph. 2019. Chinese Ecstasy' drug linked to 125 deaths has arrived in Britain, NCA warns festival goers. Disponible en: <https://www.telegraph.co.uk/news/2019/06/02/chinese-ecstasy-drug-linked-125-deaths-has-arrived-britain-nca/>.

³¹ Medscape. 2014. New Deadly Class of Synthetic Hallucinogens Mimics LSD. Disponible en: <https://www.medscape.com/viewarticle/836297>

Tabla N° 01. Drogas aparecidas en Chile entre los años 2018 – 2020 y su control en el Reglamento de Drogas de la Ley N° 20.000 del Ministerio del Interior (2005).

| Sustancias tipificadas en el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2007) | Sustancias no tipificadas en el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2007) |
|--|---|
| 3-Fluorofenmetrazina (3-FPM) | Flunitrazolam |
| N-Etilpentilona (efilona) | Mitraginina/Kratom |
| 3,4-metilendioxi-N-bencilcatinona (bencilona o BMDP) | 4-acetoxi-dietil-triptamina (4-Aco-DET) |
| 2-Bromo-4,5-Dimetoxifeniletilamina (2-Br-4,5-DMPEA) | Amida del ácido lisérgico (LSA) |
| 2-Etilamino-1-(3,4-metilendioxfenil)-1-butanona (Eutilona) | 1-acetil-N,N-dietillisergamida (ALD-52) |
| 4-hidroxi-N,N-dipropiltriptamina (4-HO-DPT) | 4-fluoro-MDMB-butinaca |

Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas

Las 6 sustancias restantes, que no se encuentran controladas en Chile, serán tratadas con mayor detalle en esta sección del informe. Dentro de este grupo de sustancias se encuentran drogas que presentan efectos ansiolíticos/sedantes, estimulantes, tipo opioide y alucinógenos. Estos efectos, con excepción de aquellos asociados a los opioides, se encuentran presentes también en las drogas con significativas estadísticas de incautación y consumo en Chile, como lo son: los derivados de cocaína, el LSD, el MDMA (éxtasis) y tranquilizantes sin receta médica³². En cuanto a los tranquilizantes sin receta médica, si bien estos no son comúnmente tratados como drogas ilícitas comunes, las cifras actuales respecto a su consumo han hecho que por lo pronto sean consideradas dentro de esta categoría³³. La similitud de efectos entre las NSP detectadas y las drogas comunes en el país, podría suponerse como uno de los motivos para el ingreso e intento de comercialización de estas sustancias en Chile.

Desde la perspectiva internacional y en base a su estructura molecular y efectos, las NSP de esta sección han sido clasificadas dentro de 4 grupos por UNODC³⁴, específicamente: a) otras

³² Antecedentes proporcionados por las policías de Chile y SENDA.

³³ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: <https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2015/08/Informe-Ejecutivo-ENPG-2014.pdf>

³⁴ En total existen 9 grupos de NSP propuestos UNODC para clasificar las nuevas drogas que van apareciendo alrededor del mundo. Mayores antecedentes sobre los grupos que utiliza UNODC para clasificar las Nuevas Sustancias Psicoactivas que van apareciendo en el mundo pueden encontrarse en los informes de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas de los años 2015, 2016 y 2017. Disponibles en: <https://www.interior.gob.cl/departamento-de-sustancias-quimicas-controladas/>

sustancias, b) sustancias derivadas de plantas, c) triptaminas sintéticas y d) cannabinoides sintéticos³⁵. Importante resulta destacar, que el trabajo realizado por la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas ha revisado sustancias de 8 de los 9 grupos conocidos de NSP, recopilando importantes antecedentes sobre las sustancias más relevantes aparecidas a nivel mundial durante los últimos años.

3.1. Flunitrazolam (grupo de NSP: otras sustancias)

Esta NSP pertenece a uno de los grupos que ha aparecido con mayor fuerza en el escenario mundial de las nuevas drogas sintéticas, las denominadas: benzodiacepinas de diseño o de uso recreativo³⁶. Este grupo de drogas presentan efectos similares a los benzodiacepinas utilizadas terapéuticamente como ansiolíticos e inductores del sueño (por ejemplo: alprazolam y clonazepam), pero como su nombre lo indica, presentan modificaciones en la estructura de sus moléculas y no son utilizadas con finalidades medicinales^{37,38}.

De acuerdo a UNODC, estas sustancias no solo serían peligrosas por su consumo particular sino también porque estarían siendo utilizadas de manera concomitante con drogas del tipo opioide, especialmente derivados del fentanilo, incrementando los graves efectos adversos que generan dichas sustancias. Es más, existen profesionales de la salud que han comenzado a cuestionar si la alta presencia en el mercado y los niveles de prescripción para aquellas benzodiacepinas empleadas terapéuticamente, podrían desencadenar una crisis similar a la de opioides, donde hasta el año 2018 habrían muerto medio millón de personas y actualmente cerca de 130 personas morirían diariamente por sobredosis asociadas a estas sustancias^{39,40,41,42}.

³⁵ Grupo estructuralmente y farmacológicamente misceláneo, que no puede ser clasificado dentro de alguno de los otros 8 grupos propuestos por UNODC

³⁶ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2017. Non-medical use of benzodiazepines: a growing threat to public health? Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2017_Vol_18.pdf

³⁷ Qadir M, Mohsin N. 2015. Recent Structure Activity Relationship Studies of 1,4-Benzodiazepines. Peertechz Journal of Medicinal Chemistry and Research. vol. 1, n°1, pp:008-0012. Disponible en: <https://www.peertechz.com/articles/OJC-1-102.php>.

³⁸ Moosmann B, Auwärter V. Designer Benzodiazepines: Another Class of New Psychoactive Substances. Handb Exp Pharmacol. 2018;252:383-410. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F164_2018_154.

³⁹ U.S. Department of Health and Human Services. 2019. The Opioid Epidemic by the Numbers. Disponible en: https://www.hhs.gov/opioids/sites/default/files/2019-11/Opioids%20Infographic_letterSizePDF_10-02-19.pdf

⁴⁰ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2017. Non-medical use of benzodiazepines: a growing threat to public health? Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2017_Vol_18.pdf

⁴¹ Dolinak D. Opioid Toxicity. Acad Forensic Pathol. 2017 Mar;7(1):19-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6474471/>.

⁴² Psychiatry & Behavioral Health Learning Network. 2019. Are Benzodiazepines the next opioid crisis? Disponible en: <https://www.psychcongress.com/article/are-benzodiazepines-next-opioid-crisis>

Las benzodiacepinas de diseño, a diferencia de sus contrapartes lícitas, nunca han sido estudiadas formalmente ni autorizadas para su uso terapéutico y consecuentemente, se desconocen sus efectos sobre el organismo humano y las eventuales dosis seguras para su consumo⁴³. Específicamente, en cuanto a flunitrazolam, esta sustancia fue inicialmente sintetizada en la década de los 60, pero nunca fue patentada o comercializada formalmente⁴⁴. Décadas después apareció en el mercado de las nuevas drogas ilícitas y el año 2016 comenzó a ser detectada por varios países en sus territorios⁴⁵. Este ejemplo sobre la trayectoria de una sustancia farmacológicamente activa y evaluada para su uso terapéutico potencial hasta que comienza a ser utilizada como droga ilícita no es excepcional, de hecho, tal ha sido el interés por obtener nuevos sedantes y tranquilizantes, que un gran número importante de moléculas han sido estudiadas dejando disponible una gran cantidad de información para su posible fabricación y comercialización con objetivos ilícitos⁴⁶.

Sí bien no corresponde a una sustancia que haya sido detectada en Chile, el caso de otra benzodiacepina de diseño como lo es el flualprazolam es relevante. Esto pues corresponde a una nueva sustancia psicoactiva recientemente incorporada al Convenio Sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas. Se trata de una droga de aparición reciente, notificada por primera vez al Programa Global Smart durante el año 2017 desde Paraguay y Suecia, y que luego ha aparecido año tras año en diversas regiones del mundo⁴⁷.

3.1.1. Perfil Químico

Estructuralmente, la NSP flunitrazolam mantiene una conformación típica para moléculas categorizadas como benzodiacepinas pero además, posee ciertos grupos químicos que le entregarían características distintivas a sus efectos⁴⁸. La sustancia corresponde a una

⁴³ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2019. World Drug Report 2019. Disponible en: https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_3_DEPRESSANTS.pdf

⁴⁴ Ameline A, Richeval, C et al. 2018. Detection of the designer benzodiazepine flunitrazolam in urine and preliminary data on its metabolism. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dta.2480>.

⁴⁵ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2018. Fentanils and synthetic cannabinoids: driving greater complexity into the drug situation – an update from the EU Early Warning System. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communications/fentanils-and-synthetic-cannabinoids-ews-update_en.

⁴⁶ Ameline A, Richeval C, Gaulier JM, Raul JS, Kintz P. Characterization of Flunitrazolam, a New Designer Benzodiazepine, in Oral Fluid After a Controlled Single Administration. J Anal Toxicol. 2018 Jul 1;42(6):e58-e60. Disponible en: <https://academic.oup.com/jat/article/42/6/e58/4859574>.

⁴⁷ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁴⁸ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Benzodiazepines drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/benzodiazepine>

triazolobenzodiazepina con un anillo benzodiazepínico formado por un benceno, una diazepina y otro anillo de benceno que puede estar sustituido. En la literatura académica se ha propuesto que la presencia de un grupo nitro en el anillo benceno (como ocurre en la posición N° 7 en flunitrazepam) logrará que estas moléculas posean mayores efectos hipnóticos y que aumente su potencia comparativa respecto a otras benzodiazepinas⁴⁹. Un ejemplo de esto ocurre con bromazolam, un análogo estructural del flunitrazolam, el cual se reconoce como una droga capaz de producir dependencia física y graves efectos tóxicos o daños considerables a la salud de acuerdo con el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (Reglamento de la Ley 20.000)⁵⁰. Por su parte, flualprazolam también corresponde a una triazolobenzodiazepina, pero en vez de presentar un grupo nitro tiene un átomo de cloro en aquella posición, tal como ocurre con otra benzodiazepina llamada triazolam, un compuesto controlado por el Decreto Supremo N° 867⁵¹. La presencia de este átomo de cloro le entregaría a flualprazolam una gran potencia en sus efectos⁵².

En cuanto a las posibles sustancias químicas que podrían ser empleadas para la obtención de estas NSP, la bibliografía disponible indica la utilización de una nitrosamida adecuada como precursor y un posterior tratamiento con diversas sustancias para conseguir la síntesis. Dentro de las sustancias utilizadas se describen tanto ácido toluenosulfónico como dimetilformamida.

3.1.2. Perfil Farmacológico

Debido a lo novel de las sustancias referidas en esta sección y la consecuente escasez de trabajos de investigación asociados a ellas, no fue posible identificar una gran cantidad de información sobre los efectos y dosis asociadas al consumo recreativo, sin embargo, diversos foros reconocidos como fuentes de información para consumidores de estas drogas sirven como guía sobre estos aspectos⁵³. Por ejemplo, en estas fuentes de información se ha sugerido que flunitrazolam provocaría efectos similares a otras benzodiazepinas conocidas, es decir: efectos

⁴⁹ Moosmann B, Auwärter V. Designer Benzodiazepines: Another Class of New Psychoactive Substances. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;252:383-410. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F164_2018_154.

⁵⁰ Decreto N° 867, Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366. Ministerio del Interior y Seguridad Pública de Chile.

⁵¹ Decreto N° 867, Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366. Ministerio del Interior y Seguridad Pública de Chile.

⁵² eGPAT. 2017. Structural activity relationships of benzodiazepines. Disponible en: <https://egpat.com/blog/structural-activity-relationships-of-benzodiazepines>

⁵³ Erowid Experience Vaults. 2019. Dosing Higher Only Increases the Hypnotic Aspect. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=109332>

sedantes, ansiolíticos e hipnóticos, incluso en algunos casos, con una mayor duración comparativa que las benzodiacepinas de uso terapéutico (p. ej. al comparar flunitrazolam y triazolam)⁵⁴. Asimismo, algunos usuarios describen la aparición de estados eufóricos luego de su consumo, los que serían concordantes con los efectos buscados por los consumidores de estas sustancias⁵⁵. Por otro lado, la similitud estructural de la NSP estudiada con la benzodiacepina flunitrazepam (una sustancia bajo control en la lista I del Decreto Supremo N° 867 y de conocido uso como facilitadora para delitos sexuales⁵⁶), invita a suponer la generación de efectos adversos similares entre las dos sustancias, es decir, convulsiones, dependencia física y síndrome de abstinencia luego de interrumpir su consumo reiterado⁵⁷.

Mayores antecedentes sobre estos aspectos existen para el flualprazolam. Sus efectos también serían similares a otras benzodiacepinas, destacando efectos de breve duración pero de una alta potencia, de manera similar a alprazolam (también una sustancia controlada por el Decreto Supremo N° 867).

Finalmente, en cuanto a los potenciales efectos tóxicos de la sustancia, es importante reiterar el rol que las benzodiacepinas de diseño están cumpliendo en los casos de policonsumo de drogas. Cuando estas sustancias son ingeridas al mismo tiempo que otras drogas, principalmente en la búsqueda de una potenciación de los efectos, se asocian a la generación de importantes efectos tóxicos. Así, cuando benzodiacepinas como el flunitrazolam son utilizadas de manera concomitante con drogas opioides y cannabinoides sintéticos (dos de los grupos con mayor número de casos de muertes asociadas a intoxicación en el mundo) producen un efecto sinérgico que conduce a la depresión respiratoria con resultado de muerte^{58,59}. Por ejemplo, de acuerdo a un estudio sobre el rol de algunas NSP en intoxicaciones graves en Suecia, específicamente efilona y tetrahidrofuranfentanilo, se detectó la presencia de flunitrazolam varios pacientes con

⁵⁴ Bluelight. RC's Flunitrazolam. Disponible en: <https://www.bluelight.org/xf/threads/flunitrazolam.791664/>

⁵⁵ Flunitrazolam 0.25 mg Blotters for 10 - High Quality Research Chemical. Disponible en: <https://www.chemicalpowdershop.eu/flunitrazolam-0.25mg-blotters>.

⁵⁶ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2011. Guidelines for the Forensic analysis of drugs facilitating sexual assault and other criminal acts. Disponible en: https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/guidelines-for-the-forensic-analysis-of-drugs-facilitating-sexual-assault-and-other-criminal-acts_new.html

⁵⁷ Katselou M, Papoutsis I, Nikolaou P, Spiliopoulou C, Athanaselis S. Metabolites replace the parent drug in the drug arena. The cases of fonazepam and nifoxipam. Forensic Toxicol. 2017;35(1):1-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5214877/>.

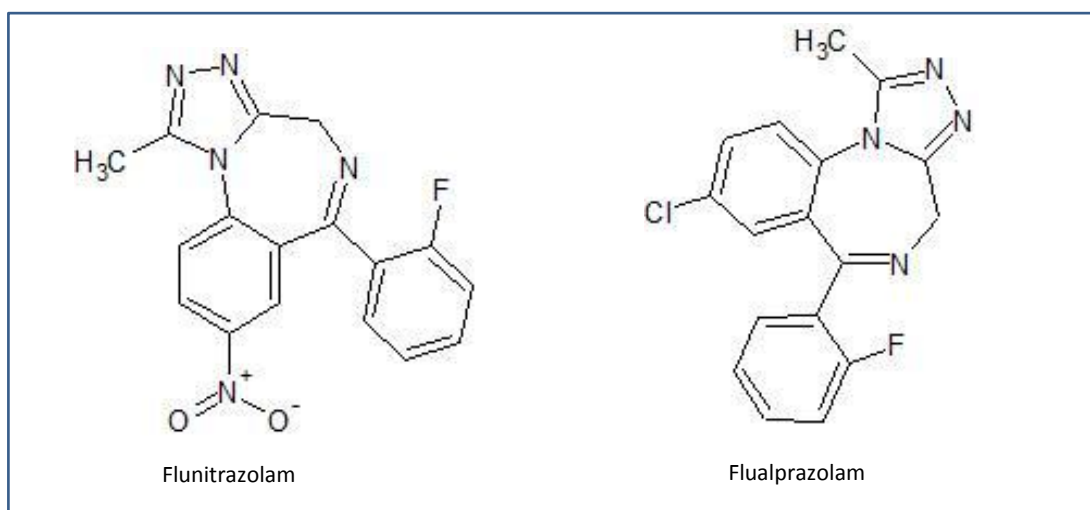
⁵⁸ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2019. World Drug Report 2019 Booklet 3 depressants. Disponible en: https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_3_DEPRESSANTS.pdf

⁵⁹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2019. Current NPS Threats. Disponible en: https://www.unodc.org/pdf/opioids-crisis/Current_NPS_Threats_-_Volume_I.pdf

consecuencias tóxicas como: pupilas mióticas, malfuncionamiento cardíaco y depresión respiratoria⁶⁰.

Respecto a flualprazolam, existe un número significativo de reportes asociados a sus efectos tóxicos. Por ejemplo, en la plataforma donde se reportan casos de intoxicación a Naciones Unidas “Early Warning Advisory on NPS Toxicology Portal (Tox-Portal)” presenta 42 notificaciones que involucran el consumo de esta NSP desde el año 2017. Es más, recientemente el Sistema de Alerta Temprana de UNODC informó sobre 41 casos de intoxicaciones asociadas al consumo de flualprazolam, 5 ellos con resultado de muerte y 36 asociados al consumo de drogas durante el manejo de vehículos⁶¹. La Figura N°03 muestra la estructura molecular de la flunitrazolam y del flualprazolam.

Figura N° 03. Estructura molecular de la flunitrazolam y flualprazolam



Fuente: desarrollo propio.

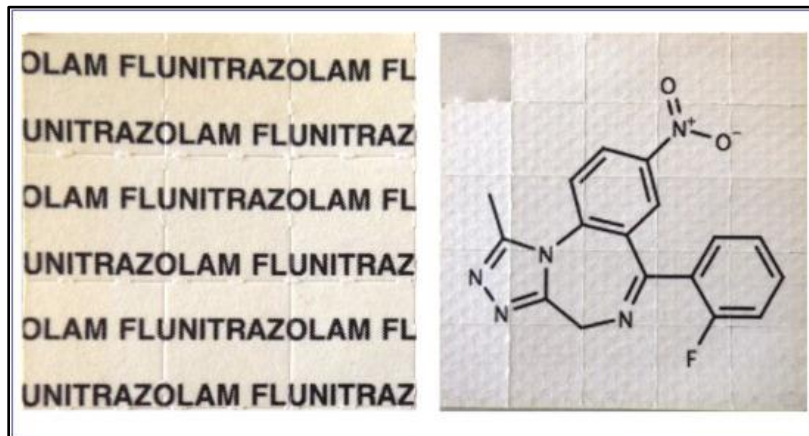
La NSP Flunitrazolam puede ser comercializada tanto en forma sólida como polvos o impregnados en *blotters* o estampillas⁶², como se aprecia en la Imagen N° 03.

⁶⁰ Helander A, Bäckberg M, Signell P, Beck O. Intoxications involving acrylfentanyl and other novel designer fentanyls - results from the Swedish STRIDA project. Clin Toxicol (Phila). 2017 Jul;55(6):589-599. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15563650.2017.1303141>

⁶¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2020. Recently scheduled benzodiazepines Flualprazolam and Etizolam associated with multiple post-mortem and DUID cases in UNODC EWA. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/ad0c279b-b4d4-49f3-b638-cd87755d2d42>

⁶² Bissig et al. 2019. NPS in Switzerland: Current trends. Toxicologie Analytique et Clinique Volume 31, Issue 4, Pp. 268-274. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352007819302306>

Imagen N° 03. Imagen de flunitrazolam en formato de estampilla/blotters.



Fuente: NPS in Switzerland: Current trends⁶³

3.1.3. Control normativo

A pesar de sus amplios usos terapéuticos, las benzodiacepinas son sustancias consideradas como drogas y se encuentran controladas tanto internacionalmente como en Chile. Esto, principalmente por el potencial de abuso y de efectos tóxicos asociados a su consumo.

En el Convenio Sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas es posible encontrar tipificadas 36 sustancias que pertenecen a la familia de las benzodiacepinas. Estas se distribuyen en 2 de los listados de control, específicamente 35 en la lista N° IV y 1 en la lista N° III. Tanto la lista N° III como la lista N° IV dan cuenta de aquellas sustancias catalogadas como psicotrópicas que muestran un potencial de abuso elevado y que además representan un riesgo para la salud pública, pero que además se les atribuyen usos terapéuticos discretos o elevados⁶⁴. Es importante destacar las últimas inclusiones de benzodiacepinas a la Convención de Psicotrópicos de 1971; en el año 2016 fenazepam fue incorporado a la lista de control N° IV de la

⁶³ Bissig et al. 2019. NPS in Switzerland: Current trends. Toxicologie Analytique et Clinique Volume 31, Issue 4, Pp. 268-274. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352007819302306>

⁶⁴ Junta Internacional de Fiscalización de Estupeficientes (JIFE). 2019. Lista de sustancias sicotrópicas sometidas a fiscalización internacional (Lista Verde). Disponible en: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/forms/greenlist/Green_list_SPA_08676.pdf.

Convención⁶⁵, mientras que el 2020 se sumaron las sustancias etizolam y fualprazolam al mismo listado del Convenio⁶⁶.

En cuanto a Chile, existe un número importante de benzodiacepinas controladas tanto por la vía administrativa en Decretos del Ministerio de Salud, como en el Reglamento de la Ley N° 20.000, Decreto Supremo N° 867 de 2007^{67,68}. Respecto a este Decreto, podemos indicar que en el artículo N°1 se tipifica una benzodiacepina, específicamente flunitrazepam, mientras que en el artículo N°2 se indican 35 benzodiacepinas, dentro de las cuales se encuentran algunas ampliamente prescritas en tratamientos de salud como lo son, alprazolam y clonazepam y otras que no poseen indicaciones terapéuticas y que fueron incluidas como nuevas drogas, a saber fenazepam (incorporada al Decreto el año 2017) y etizolam (incluidas en el Decreto el año 2018).

3.2. Mitraginina/Kratom (grupo de NSP: sustancias de origen vegetal)

La sustancia en estudio en esta sección corresponde a mitraginina, uno de los componentes psicoactivos de la especie *mitragyna speciosa*, una planta más conocida como *kratom*^{69,70}. Es debido a esta relación que tanto, sustancia psicoactiva como planta, son normalmente tratadas como si se tratara de la misma droga.

El kratom corresponde a una planta tropical endémica del sudeste asiático que, en países como Malasia y Tailandia, se emplea como droga natural de manera alternativa al opio por sus efectos similares a los que producen los opiáceos. En los países de esta región, el kratom es ampliamente utilizado como parte del tratamiento para malestares menores, además de la búsqueda de efectos

⁶⁵ World Health Organization. 2015. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-seventh Meeting Geneva, 16-20 November 2015. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.8_Phenazepam_PreRev.pdf

⁶⁶ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2020. Twelve substances and one precursor "scheduled" at the 63rd Session of the Commission on Narcotic Drugs. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/165b82de-e7ef-4a92-8614-9f8ad4819083>

⁶⁷ Ministerio de Salud, Reglamento de Productos Psicotrópicos N° 404. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=13066>.

⁶⁸ Ministerio del Interior; Subsecretaría del Interior, Aprueba Reglamento De La Ley N° 20.000 Que Sanciona El Tráfico Ilícito De Estupefacientes Y Sustancias Sicotrópicas Y Sustituye La Ley N° 19.366. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=269323>

⁶⁹ Meireles V et al. 2019. *Mitragyna speciosa*: Clinical, Toxicological Aspects and Analysis in Biological and Non-Biological Samples. Medicines (Basel). 2019 Mar 4;6(1):35. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2305-6320/6/1/35>.

⁷⁰ Hemby SE, McIntosh S, Leon F, Cutler SJ, McCurdy CR. Abuse liability and therapeutic potential of the *Mitragyna speciosa* (kratom) alkaloids mitragynine and 7-hydroxymitragynine. Addict Biol. 2019 Sep;24(5):874-885. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/adb.12639>.

recreativos⁷¹. Un ejemplo de sus usos tradicionales es aquel que se da en granjas donde se emplea para combatir la fatiga y aumentar la productividad de los trabajadores⁷². Además del sudeste asiático, y de acuerdo con antecedentes publicados por UNODC, la utilización recreativa de la planta estaría aumentando en diversos lugares del mundo, especialmente en el norte de América y Occidente de Europa⁷³.

En Chile, esta sustancia fue identificada mientras intentaba ser ingresada en el aeropuerto Comodoro Arturo Merino Benítez el año 2019⁷⁴. Físicamente, se encontraba dispuesta como cápsulas de color beige, una forma reconocida y concordante con las imágenes disponibles en los sitios web donde se promociona su venta⁷⁵. La Imagen N° 04 muestra la forma de presentación habitual de kratom.

Imagen N° 04. Imagen de kratom en su forma de presentación habitual



Fuente: sitio web donde se comercializan cápsulas de kratom

3.2.1. Perfil Químico

En cuanto al componente activo mitraginina, es posible señalar que este corresponde a un alcaloide cuya estructura química ha sido estudiada en variadas publicaciones y donde se han

⁷¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2018. New trends in the use of kratom. <https://www.unodc.org/LSS/announcement/Details/9e1c79d0-054d-4869-b840-f6324b0e5201>

⁷² United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2018. Analysis of drug markets: opiates, cocaine, cannabis, synthetic drugs. Disponible en: https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_3_DRUG_MARKETS.pdf

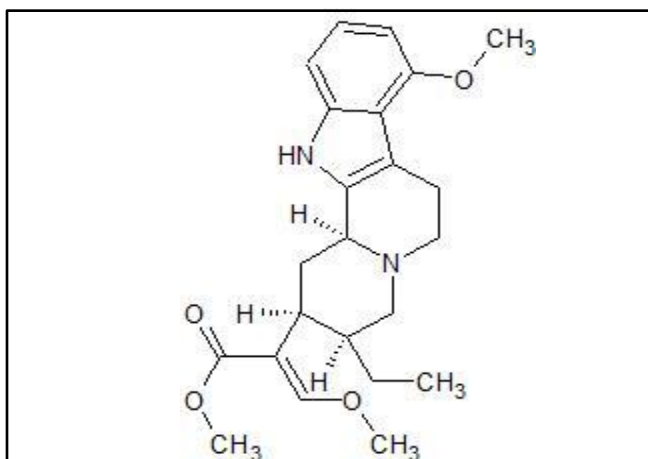
⁷³ Ibid.

⁷⁴ Instituto de Salud Pública. 2019. Minuta de detección nuevas drogas sección análisis ilícitos (mitraginina/kratom). Pp. 1-5.

⁷⁵ Spectrum Kratom. <https://spectrumkratom.com/products/>

identificado varios hitos estructurales relevantes^{76,77,78}. Por ejemplo, a pesar de no provenir de fuentes naturales como la adormidera o su resina - conocida como opio - desde donde se obtienen habitualmente opiáceos consumidos recreativamente, la composición molecular de la mitraginina determina que ella interactúe con los mismos receptores opioides existentes en el organismo humano y produzca efectos del tipo opioide en sus usuarios⁷⁹. Dentro de sus características estructurales, es posible distinguir un grupo indol⁸⁰, con su respectivo átomo de nitrógeno, el cual da cuenta de una característica típica de las sustancias clasificadas como alcaloides^{81,82}.

Figura N°04. Estructura molecular de mitraginina



Fuente: desarrollo propio.

3.2.2. Perfil Farmacológico

Dentro de los efectos mencionados como típicos para estas sustancias se cuentan: analgesia, estimulación y euforia. Por otro lado, como efectos adversos se cuentan: depresión respiratoria,

⁷⁶ Adkins JE, Boyer EW, McCurdy CR. *Mitragyna speciosa*, a psychoactive tree from Southeast Asia with opioid activity. *Curr Top Med Chem*. 2011;11(9):1165-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21050173/>.

⁷⁷ Ibid.

⁷⁸ Raffa, R. 2015. Kratom and Other Mitragynines: the chemistry and pharmacology of opioids from a non-opium source. Pp. 1-336. Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/kratom-and-other-mitragynines-the-chemistry-and-pharmacology-of-opioidsfrom-a-nonopium-source-2155-6105-1000214.php?aid=42023>.

⁷⁹ Prozialeck WC, Jivan JK, Andurkar SV. Pharmacology of kratom: an emerging botanical agent with stimulant, analgesic and opioid-like effects. *J Am Osteopath Assoc*. 2012 Dec;112(12):792-9. Disponible en: <https://jaoa.org/article.aspx?articleid=2094342>.

⁸⁰ Grupo químico orgánico, bicíclico que une un anillo benceno y un anillo pirrol.

⁸¹ Verpoorte R. 2005. Definition and Classification of Alkaloids. *Encyclopedia of Analytical Science* (Second Edition). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/alkaloid>

⁸² Gibbons S, Arunotayanun W. 2013. Novel Psychoactive Substances Classification, Pharmacology and Toxicology. Chapter 14 - Natural Product (Fungal and Herbal) Novel Psychoactive Substances. Pp. 345-362. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124158160000146>.

dependencia, alucinaciones, psicosis y síndrome de abstinencia (características de este síndrome son: diarrea, ansiedad, dolor muscular, rinorrea y comportamiento agresivo)⁸³. El tratamiento para intoxicaciones con mitraginina considera, resaltando más aún su similitud con opioides clásicos, la utilización de antídotos típicos para intoxicaciones por consumo de opioides (p. ej. naxolona)⁸⁴.

Dentro de las consecuencias presentes en casos de intoxicación con mitraginina se han descrito: toxicidad hepática, convulsiones e incluso coma⁸⁵. También existen publicaciones que vinculan el consumo de esta droga con casos fatales, sin embargo, un número importante de estos casos correspondían a policonsumo de drogas, dentro de las cuales se encontraba mitraginina. Por ejemplo, un estudio realizado en Estados Unidos sobre 27.338 muertes debidas a sobredosis, 27 Estados entre los años 2016-2017, determinó que en 152 casos existió el consumo de kratom/mitraginina⁸⁶. En el 60% de estos casos se concluyó que el consumo de mitraginina había sido el causante directo de la muerte⁸⁷. Más recientemente, en el año 2019, la Food and Drug Administration (FDA), también en Estados Unidos, emitió una alerta por 44 intoxicaciones con resultado de muerte relacionadas al consumo de kratom/mitraginina⁸⁸. Por su parte, solo en el Estado de Colorado en Estados Unidos, entre 1999 y 2017, 15 muertes por intoxicación fueron asignadas directamente al consumo de kratom, en 14 de ellas un policonsumo de drogas⁸⁹. Finalmente, Matson y Schenk (2019), describen el caso de un hombre de 33 años, encontrado muerto, con una concentración post-mortem de mitraginina de 1.9ml/L (junto a otras sustancias)⁹⁰. Estos antecedentes permiten asociar el consumo de mitraginina como un potencial gatillante de graves efectos tóxicos en sus consumidores, tanto cuando es consumida de manera individual o en combinaciones con otras sustancias de abuso.

⁸³ Tavakoli et al. 2016. Kratom: A New Product in an Expanding Substance Abuse Market. *Fed Pract.*; 33(11): 32–36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6373705/>.

⁸⁴ Overbeek et al. 2019. Kratom (Mitragynine) Ingestion Requiring Naloxone Reversal. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 3(1): 24–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6366391/>

⁸⁵ Cinosi E et al. Following "the Roots" of Kratom (*Mitragyna speciosa*): The Evolution of an Enhancer from a Traditional Use to Increase Work and Productivity in Southeast Asia to a Recreational Psychoactive Drug in Western Countries. *Biomed Res Int.* 2015;2015:968786. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657101/>.

⁸⁶ Olsen EO, O'Donnell J, Mattson CL, Schier JG, Wilson N. Notes from the Field: Unintentional Drug Overdose Deaths with Kratom Detected — 27 States, July 2016–December 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:326–327. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/pdfs/mm6814a2-H.pdf>

⁸⁷ Ibid.

⁸⁸ Food and Drug Administration. Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on the agency's scientific evidence on the presence of opioid compounds in kratom, underscoring its potential for abuse <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-fda-commissioner-scott-gottlieb-md-agencys-scientific-evidence-presence-opioid-compounds>

⁸⁹ Gershman et al. 2019. Deaths in Colorado Attributed to Kratom. *N Engl J Med* 2019; 380:97-98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6688840/>.

⁹⁰ Matson M, Schenk N. 2019. Fatality of 33-Year-Old Man Involving Kratom Toxicity. *J Forensic Sci.* 64(6):1933-1935. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1556-4029.14082>.

3.2.3. Control normativo

Dada la especificidad en las áreas de crecimiento para el vegetal kratom y la consecuente restricción en la presencia de mitraginina de origen natural, un número reducido de países alrededor del mundo han sometido a control a la planta *mitragyna speciosa* y/o a la sustancia psicoactiva mitraginina⁹¹. A pesar de esto, se estima que no solo debería considerarse como riesgoso el consumo de esta sustancia en los países donde se da naturalmente pues existe evidencia de que la especie vegetal, o partes de ella, son comercializadas comúnmente en Japón, Europa y América del Norte⁹².

De acuerdo a la información disponible, la sustancia se encontraría bajo control en Indonesia, Dinamarca, Lituania, Rumania, Letonia, Polonia, Suecia y Reino Unido⁹³. Por su parte, la situación de kratom y mitraginina en los Estados Unidos es variable y depende del Estado donde se revise, pero la Drug Enforcement Administration, ya ha levantado alertas y tomado medidas de resguardo temporales sobre la droga en cuestión⁹⁴.

3.3. Amida del ácido lisérgico, 1-acetil-N,N-dietilisergamida y 4-acetoxi-dietil-triptamina (grupos de NSP: otras sustancias y triptaminas sintéticas)

Durante los últimos años, tanto en Chile como alrededor del mundo, ha existido una tendencia al aumento en las incautaciones y el consumo de drogas con características alucinógenas, tal como se reporta en los Informes Mundiales de Droga (WDR) de los últimos años y la Global Drug Survey (GDS)^{95,96}. En dichos documentos se establece que la disponibilidad de este tipo de sustancias ha ido en aumento durante las últimas dos décadas. Por ejemplo, según el WDR del año 2017, durante el periodo evaluado, se incautaron 7 veces más sustancias de carácter alucinógeno que en años anteriores; por su parte, la GDS muestra que entre sus encuestados (123.814 personas en

⁹¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2018. New trends in the use of kratom: Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/announcement/Details/9e1c79d0-054d-4869-b840-f6324b0e5201>

⁹² Suhaimi et al. 2016. Neurobiology of Kratom and its main alkaloid mitragynine. Brain Res Bull. 2016 Sep;126(Pt 1):29-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923016300582?via%3Dihub>.

⁹³ Veltri C, Grundmann O. Current perspectives on the impact of Kratom use. Subst Abuse Rehabil. 2019 Jul 1;10:23-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612999/>.

⁹⁴ Veltri C, Grundmann O. Current perspectives on the impact of Kratom use. Subst Abuse Rehabil. 2019 Jul 1;10:23-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6612999/>.

⁹⁵ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2017. Disponible en: <http://www.unodc.org/wdr2017/>

⁹⁶ Global Drug Survey. 2019. 8th Annual Report. Disponible en: <https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/themes/globaldrugsurvey/results/gds2019-exec-summary.pdf>

más de 30 países) 6 de las 20 sustancias más consumidas durante el 2018 corresponden a drogas con efectos psicodélicos, mientras solo 4 se tratarían de drogas estimulantes⁹⁷.

Dentro de la diversidad y complejidad del fenómeno de las drogas existe un importante número de sustancias a las que se le atribuyen efectos alucinógenos, tanto como característica principal o secundaria. Sin embargo, son aquellas que estructuralmente responden a la categoría de triptaminas o ergolinas, las que concentran el mayor número de sustancias reconocidas por este tipo de efecto^{98,99}. En Chile, NSP de ambos tipos han sido detectadas. Específicamente, 3 de las sustancias incautadas entre el año 2018 y 2020 corresponden a este grupo de drogas, a saber: amida del ácido lisérgico, 1-acetil-N,N-dietilisergamida y 4-acetoxi-N,N-dipropiltriptamina.

La aparición en Chile de nuevas drogas con efecto alucinógenos se ha mantenido constante durante los últimos años (ver Tabla N° 02). Este fenómeno podría relacionarse con las tendencias de consumo recientes asociadas a este tipo de drogas. Por ejemplo, de acuerdo al Décimo Segundo Estudio Nacional De Drogas En Población General De Chile (2016) de SENDA, la prevalencia de consumo de “Otras Drogas Alguna Vez en la Vida” muestra un constante incremento desde el año 2002 hasta el año 2016, creciendo desde un 0,9% hasta un 2,2%. Esta situación se repite en la prevalencia de consumo de “Otras Drogas en el Último Año” donde también se observa un crecimiento desde un 0,1 a un 0,6% entre los años 2002 y 2016¹⁰⁰. Por su parte, esta situación también puede identificarse en la población escolar, específicamente, el Décimo Segundo Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar (SENDA) indica que el consumo de alucinógenos aumentó desde 1,6% a 2%, entre 2015 y 2017¹⁰¹.

⁹⁷Global Drug Survey. 2019. GDS2019 Key Findings Report. Disponible en: https://issuu.com/globaldrugsurvey/docs/gds2019_key_findings_report_may_16_

⁹⁸ Las ergolinas corresponden a un tipo de triptamina de estructura molecular más compleja.

⁹⁹ Nichols D. 2012. Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. Volume1, Issue5. Pp. 559-579. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wmts.42>.

¹⁰⁰ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo segundo estudio nacional de drogas en Población General de Chile 2016. Disponible en: <http://www.senda.gob.cl/observatorio/estudios/>.

¹⁰¹ SENDA. Décimo Segundo Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar. Disponible en: http://www.ipsuss.cl/ipsuss/site/artic/20181210/asocfile/20181210162130/principales_resultados_nacionales_xii_estudio_senda.pdf.

Tabla N°02. Nuevas drogas con efectos alucinógenos/psicodélicos aparecidas en Chile entre 2017-2020

| Año 2017 | Año 2018 | Año 2019 | Año 2020 |
|-----------------|----------|-----------|--------------|
| 4-OH-DET | 4-OH-DPT | 4-ACO-DET | 1-acetil-LSD |
| 4-OH-MET | | | |
| 4-OH-MIPT | | | |
| 1M-LSD | | LSA | |
| 1P-LSD | | | |
| ETH-LAD | | | |
| AL-LAD | | | |
| Acetilpsilocina | | | |

Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas

Dentro de las 12 sustancias alucinógenas que se describen en la tabla, 5 de ellas corresponden a la categoría estructural de triptaminas sintéticas, mientras que 7 son derivados de la dietilamina del ácido lisérgico. Junto a estos antecedentes, también se debe tener en cuenta la aparición durante años anteriores, de otras drogas (principalmente disociativas) que si bien no son consideradas dentro de las drogas alucinógenas clásicas, si presentan como efecto la distorsión de los sentidos¹⁰².

3.3.1. Perfil Químico

La categoría de las triptaminas sintéticas ha sido ampliamente estudiadas en cuanto a su estructura y actividad^{103,104,105}. Parte de esta información puede ser revisada con mayor detención en los informes de años anteriores de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas¹⁰⁶. Sobre esto es posible señalar, conforme a lo estudiado por diferentes grupos de investigación, que la estructura molecular de una de las drogas estudiadas en el presente reporte, la 4-acetoxi-dietil-triptamina (4-ACO-DET), da cuenta de una sustancia que presentaría efectos alucinógenos típicos para este tipo de drogas, e incluso, estos podrían llegar ser más potentes que algunas triptaminas ya controladas en Chile, por ejemplo, la dimetiltriptamina (DMT). La estructura molecular de 4-ACO-DET se presenta en la Figura N° 05. Los efectos reconocidos para estas sustancias han sido

¹⁰² Wallach J, Brandt, S. 2018. Phencyclidine-Based New Psychoactive Substances. Handb Exp Pharmacol.252:261-303. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/164_2018_124.

¹⁰³ Shulgin A, Shulgin A. 1997. Tryptamines I Have Known And Loved: The Chemistry Continues.

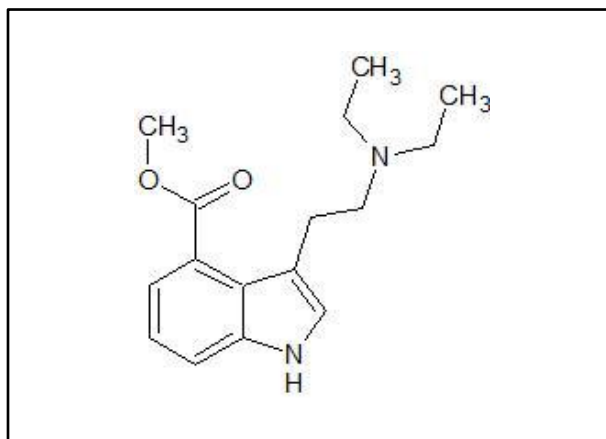
¹⁰⁴ Nichols, D. 2017. Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics En: Current topics in behavioral neurosciences. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401524>.

¹⁰⁵ Roberta Tittarelli. 2015. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. Curr Neuropharmacol. 13(1):26-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462041/>.

¹⁰⁶ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2017. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2018/03/Informe-N-3-Mesa-NSP-2017.pdf>.

vinculados a la presencia de diversos grupos funcionales en la posición N° 4 del anillo indol que se observa en su estructura base¹⁰⁷.

Figura N° 05. Estructura molecular de 4-ACO-DET



Fuente: desarrollo propio.

Por su parte, las sustancias: amida del ácido lisérgico (LSA o ergina) y acetil dietilamina del ácido lisérgico (1-acetil-LSD o ALD-52), corresponden a compuestos del tipo ergolina, el otro gran grupo de sustancias clasificadas como alucinógenos.

La amida del ácido lisérgico o LSA, puede ser considerada como una droga natural al encontrarse en las semillas del vegetal *argyreia nervosa*, también conocida como hawaiian baby woodrose¹⁰⁸. También es posible encontrarla en *Ipomoea violacea* (también conocida como *morning glory*) y en *turbina corymbosa* (también conocida como ololiuhqui)^{109,110,111}. La estructura molecular del LSA es similar a la del LSD, solo diferenciándose en la presencia de un grupo amida en la posición n°8 para LSA, mientras en el LSD esta posición se encuentra ocupada por una dietilamina. Lo mismo ocurre cuando se compara el acetil-LSD, la otra sustancia referida en esta sección, con el conocido LSD, ambas estructuras químicas solo se diferencian por la presencia de un grupo químico “acetoxi” en

¹⁰⁷ Tittarelli R et al. 2015. Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. Curr Neuropharmacol. 13(1):26-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462041/>.

¹⁰⁸ Aronson J.K. 2016. Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/referencework/9780444537164/meylers-side-effects-of-drugs#book-description>.

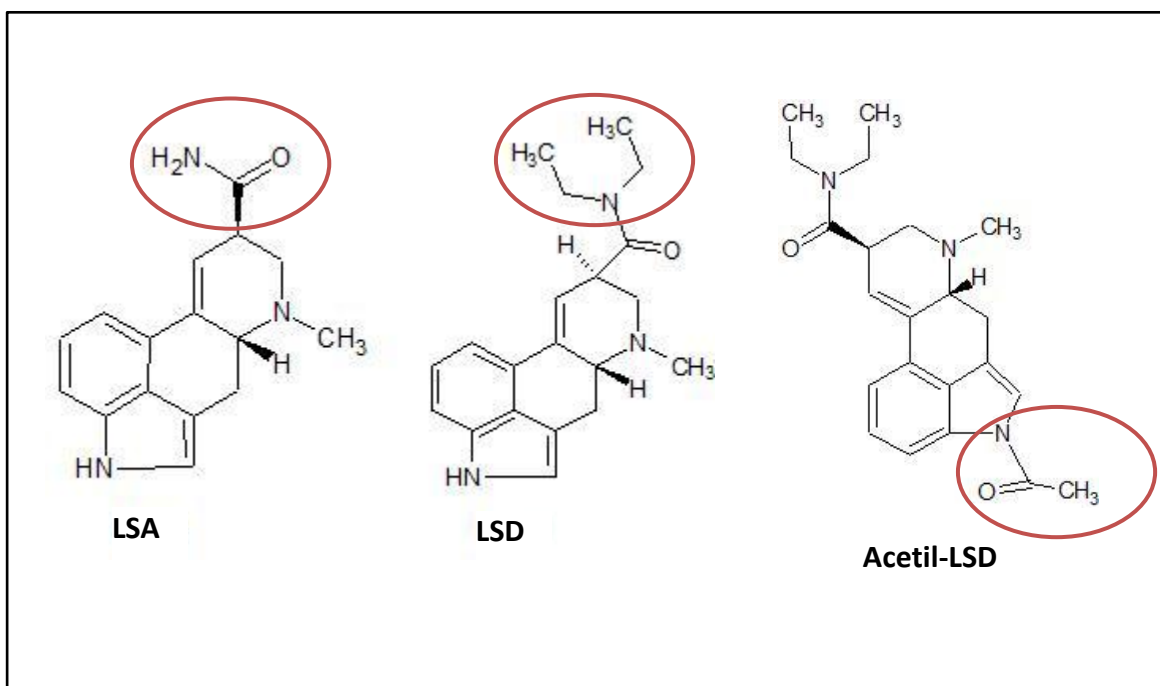
¹⁰⁹ Ibid.

¹¹⁰ Arunotayanun W, Gibbons S. 2012. Natural product “legal highs”. Nat. Prod. Rep., 2012,29, 1304-1316. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2012/np/c2np20068f#!divAbstract>.

¹¹¹ Badal S, Delgoda R. 2017. Pharmacognosy: Fundamentals, Applications and Strategies. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128021040/pharmacognosy>

el acetil-LSD y que no forma parte de la estructura del LSD. La Figura N° 06 muestra la estructura molecular de estas sustancias.

Figura N° 06. Estructura molecular de LSA, LSD y acetil – LSD. Se destaca la sección que muestra las modificaciones estructurales



Fuente: desarrollo propio.

Las diferencias estructurales mencionadas para las dos NSP cumplen un papel relevante en los efectos que las sustancias presentan en sus consumidores. En efecto, de acuerdo a David E. Nichols (2017), el importante efecto alucinógeno asociado al consumo de LSD se vincula a la presencia de un grupo dietilamina en la posición N°8 de la molécula y consecuentemente, cualquier cambio en esta zona de la estructura molecular, como ocurren en el caso de LSA, tendrá consecuencias directas en el efecto que presenta la droga¹¹². De manera concordante, los efectos descritos para el consumo de LSA tendrían similitud a aquellos asociados al LSD, pero también mostrarían características similares a los generados por drogas colinérgicas como por ejemplo, la escopolamina (ansiedad, confusión, midriasis)¹¹³, esto por la falta del grupo dietilamina en la

¹¹² Nichols DE. Chemistry and Structure-Activity Relationships of Psychedelics. Curr Top Behav Neurosci. 2018;36:1-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401524>.

¹¹³ Bloom J. 2018. LSD Has Staying Power, Chemistry Explains Why. Disponible en: <https://www.acsh.org/news/2018/03/12/lsd-has-staying-power-chemistry-explains-why-12676>.

molécula de LSA¹¹⁴. Por su parte, acetil-LSD tiene un grupo carbonilo adicional si se compara con el LSD, lo que llevaría a efectos similares a los del LSD, pero de una menor potencia¹¹⁵.

3.3.2. Perfil Farmacológico

En términos generales las 3 sustancias descritas en esta sección son consideradas generadoras de efectos psicodélicos/alucinógenos. El mecanismo fisiológico asociado a este tipo de consecuencias sugiere que, una vez ingeridas, las sustancias interaccionan con el sistema serotoninérgico para provocar una afectación en los sentidos y en la forma de interpretar la información recogida por ellos, generando por ejemplo, alucinaciones¹¹⁶.

Específicamente, en el caso de la triptamina 4-ACO-DET, se han descrito efectos similares a la psilocina, es decir: euforia, relajación, risa incontrolable, gozo, aumento visual de los colores, sensaciones empátogenos/entáctogenas^{117,118}. Esta triptamina sintética es una droga consumida habitualmente por vía oral o mediante vapores inhalados, consiguiendo de esta última manera efectos más rápidos¹¹⁹. Las consecuencias del consumo podrían extenderse entre 4 a 7 horas¹²⁰.

Las similitudes con psilocina también se apreciarían en las reacciones adversas típicas, como lo son: sensaciones de depresión y paranoia¹²¹. Particularmente para 4-ACO-DET, se ha descrito la aparición de taquicardia, aumento de presión y temperatura corporal, náuseas, ataxia, hipercinesia, convulsiones y falla renal^{122,123}. Si bien no corresponden a casos directos de las sustancias incautadas en Chile, se mantienen antecedentes sobre la ocurrencia de intoxicaciones graves, psicosis agudas y muertes con la familia de drogas a las que estas sustancias pertenecen

¹¹⁴ Gibbons S, Arunotayanun W. 2013. Novel Psychoactive Substances Classification, Pharmacology and Toxicology. Chapter 14 - Natural Product (Fungal and Herbal) Novel Psychoactive Substances. Pp. 345-362. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124158160000146>

¹¹⁵ Shulgin A, Shulgin A. 1997. TIHKAL: The Continuation.

¹¹⁶ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Terminology and information on drugs (Third Edition). Disponible en: https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/terminology-and-information-on-drugs_new.html.

¹¹⁷ Bateman N et al. 2014. Toxicology (Oxford Desk Reference).

¹¹⁸ Dasgupta A. 2016. Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory.

¹¹⁹ Blair et al. Effect of ring fluorination on the pharmacology of hallucinogenic tryptamines. J Med Chem. 2000 Nov 30;43(24):4701-10. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm000339w>.

¹²⁰ Ibid.

¹²¹ Dasgupta A. 2016. Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory.

¹²² McQueen C. 2018. Comprehensive Toxicology, Third Edition. Vol 13.

¹²³ King L. 2009. Forensic Chemistry of Substance Misuse: A Guide to Drug Control.

^{124,117}. Un resumen de los efectos asociados a estos casos son: vómitos, insuficiencia pulmonar, isquemia miocárdica, hemorragia pulmonar y alveolar¹²⁵.

Para el caso de amida del ácido lisérgico (LSA) y 1-acetil-N,N-dietilisergamida (ALD-52), los efectos típicos asociados a su consumo se distinguen: ansiedad, distorsión temporal, alteraciones visuales y euforia. Mientras que para sus efectos adversos, se considera confusión, mareo, taquipnea, midriasis, hipertensión y pánico¹²⁶. Respecto a LSA, uno de los mayores riesgos asociados al consumo de esta sustancia sería la confusión respecto a su forma de presentación (ver imagen 04). La sustancia, al encontrarse en semillas, provocaría confusión entre quienes las consumen, ocasionando efectos adversos al ser confundidas con otras sustancias generadoras de efectos psicoactivos y al ser consumidas en cantidades inadecuadas¹²⁷. Por ejemplo, se ha documentado la existencia de casos donde las semillas *argyreia nervosa* habrían sido confundidas con aquellas de *ipomoea violácea*. Para la generación de efectos psicoactivos un usuario necesita consumir aproximadamente entre 100-300 semillas de *ipomoea* para conseguir los efectos deseados, mientras que solo 12 semillas de *argyreia* serían capaces de producir efectos como agitación, taquicardia e incluso, muerte¹²⁸. La baja cantidad de semillas necesaria para la generación de efectos tóxicos es representativa de la potencia de la sustancia, por ejemplo, de acuerdo a Paulke, A. y Cols. (2012), una concentración en el rango de los nanogramos¹²⁹/litros, se correlaciona a la aparición de efectos adversos típicos para esta sustancia (náuseas, temblores, aumento de presión arterial y estados psicóticos)^{130, 131}.

¹²⁴ Täljemark J, Johansson B. 2012. Drug-induced acute psychosis in an adolescent first-time user of 4-HO-MET. European Child & Adolescent Psychiatry. vol.21, n°9, pp: 527-528. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00787-012-0282-9>.

¹²⁵ Ibid.

¹²⁶ Ponté C, Lapeyre-Mestre M. 2017. Psychoactive effects of 'legal high': About lysergic acid amide (LSA). Therapie. 2017 Oct;72(5):605-608. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28457570>.

¹²⁷ Gibbons S, Arunotayanun W. 2013. Novel Psychoactive Substances Classification, Pharmacology and Toxicology. Chapter 14 - Natural Product (Fungal and Herbal) Novel Psychoactive Substances. Pp. 345-362. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124158160000146>.

¹²⁸ Ibid.

¹²⁹ El nanogramo es una unidad de medida de masa del SI, de símbolo ng, equivalente a la milmillonésima parte de un gramo, es decir, un nanogramo corresponde a 1/1.000.000.000 gramo.

¹³⁰ Ponté C, Lapeyre-Mestre M. 2017. Psychoactive effects of 'legal high': About lysergic acid amide (LSA). Therapie. 2017 Oct;72(5):605-608. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28457570>.

¹³¹ Paulke A. 2012. Analysis of lysergic acid amide in human serum and urine after ingestion of *Argyreia nervosa* seeds. Anal Bioanal Chem. 404(2):531-8. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-012-6121-5>.

Imagen N° 05. Semillas de *argyreia nervosa* (contiene LSA)



Fuente: sitio web donde se comercializan *argyreia nervosa*

En el año 2016, cuatro intoxicaciones luego del consumo de *argyreia nervosa* fueron notificadas en Francia, específicamente al Centro de Adictovigilancia de Toulouse, de estos casos, 2 requirieron hospitalización para su tratamiento¹³². Adicionalmente, Cohen, S. (1964) describe un caso de suicidio luego del consumo de *argyreia nervosa*, mientras que Klinke HB. y cols. (2010) describen la muerte de una persona luego de la ingesta concomitante de semillas y alcohol y la posterior caída desde altura, encontrándose en él una concentración de 1,8 µg/L de sangre¹³³. Ambas fatalidades descritas, correspondieron a consecuencias indirectas del consumo (suicidio y caída desde edificio).

3.3.3. Control normativo

De acuerdo a la revisión realizada, las sustancias tratadas en esta sección mantienen diferencias en cuanto su estatus legal en diferentes países. Por ejemplo, en Suecia la triptamina 4-Aco-DET se

¹³² Ponté C, Lapeyre-Mestre M. 2017. Psychoactive effects of 'legal high': About lysergic acid amide (LSA). Therapie. 2017 Oct;72(5):605-608. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/28457570>.

¹³³ Klinke H et al. 2010. Two cases of lysergamide intoxication by ingestion of seeds from Hawaiian Baby Woodrose. Forensic Science International Volume 197, Issues 1-3. pp. e1-e5. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073809004745>

encuentra regulada desde el año 2005 (*Act on Prohibition of Certain Goods Dangerous to Health*)¹³⁴. A esto se sumarían los países con legislaciones genéricas para este tipo de sustancias, como el Reino Unido¹³⁵.

Por su parte, los derivados de LSD indicados en esta sección, se encuentran controlados principalmente en países de la Unión Europea. Por ejemplo, tanto acetil-LSD como LSA se encuentran regulados como droga de abuso tanto en Alemania como en el Reino Unido^{136, 137}.

En relación a Chile, el control sobre nuevas sustancias psicoactivas de estas características puede asociarse al Decreto N° 1.690 del año 2015 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, el cual modifica el Decreto Supremo N° 867 e incorpora 5 triptaminas sintéticas al control nacional¹³⁸. Desde aquel año, este tipo de sustancias ha aparecido constantemente en el país, por ejemplo: el año 2017 se identificaron 8 nuevas sustancias con características alucinógenas, 4 triptaminas sintéticas y 4 derivados del LSD. Posteriormente, el año 2018 y 2019 se identificaron nuevamente una triptamina sintética y un derivado de LSD, respectivamente¹³⁹.

3.4. 4-Fluoro-MDMB-Butinaca (grupo de NSP: cannabinoides sintéticos)

La NSP 4-Fluoro-MDMB-Butinaca, también conocida como 4F-MDMB – Butinaca, corresponde a una droga del grupo de los cannabinoides sintéticos, los que son conocidos por intentar emular los efectos asociados al consumo de cannabis y además corresponden a la categoría de NSP con el mayor número de drogas asociadas (291)¹⁴⁰. Debido al alto número de compuestos que existen

¹³⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2005. Sweden: New substances under control. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index5176EN.html?pluginMethod=eldd.shownewsdetails&id=31/10/2005SWEDEN:%20New%20substances%20under%20control>

¹³⁵ Home Office Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substancesbill-2015>

¹³⁶ Ministerio Federal de la Justicia y Protección al Consumidor, Alemania. 2019. Anexo de sustancias psicoactivas y narcóticos. Disponible en: <https://www.gesetze-im-internet.de/npsg/anlage.html>.

¹³⁷ Advisory Council on the Misuse of Drugs. 2014. Update of the generic definition for tryptamines. Government Digital Service. p. 12. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/318693/UpdateGenericDefinitionTryptamines.pdf.

¹³⁸ Ministerio del Interior y Seguridad Pública de Chile. Decreto N° 867, Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366.

¹³⁹ Información proporcionada a la Mesa de NSP por la Policía de Investigaciones de Chile y el Instituto de Salud Pública de Chile.

¹⁴⁰ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

bajo esta clasificación, la Mesa Nacional de NSP las ha tratado en cada uno de sus informes elaborados hasta la fecha¹⁴¹.

De acuerdo a reportes de la Drug Enforcement Administration (DEA) en Estados Unidos (2019), no existen usos comerciales o médicos para la 4F-MDMB-BUTINACA, sin embargo se ha detectado circulando en el mercado ilícito para su consumo recreativo y concomitante con otros cannabinoides sintéticos (p.ej. 5F-MDMB-PICA y APP-BINACA)¹⁴². El consumo sinérgico de cannabinoides sintéticos ha sido relacionado a casos de muerte por sobredosis y solo en Estados Unidos, la NSP 4F-MDMB-BUTINACA fue identificada en 29 casos de intoxicaciones entre los años 2018 y 2019^{143,144,145}.

3.4.1. Perfil Químico

La 4F-MDMB-BUTINACA, químicamente está clasificada como un indazol, donde las posiciones 1 y 3 de su estructura se encuentran sustituidas¹⁴⁶. Estas sustituciones dan cuenta de un alquilo del tipo butilo, que finaliza con un átomo de flúor, mientras que la posición N° 3 presenta una carboxamida como grupo conector y un grupo 1-metoxi-3,3- dimetil-1- oxobutanil. Esta conformación es similar a otros cannabinoides estudiados por la Mesa en años anteriores (p. ej. 5F-MDMB-PINACA) y respecto a los cuales se espera genere efectos similares al presentar similitud estructural.

Como parte de las sustancias que pueden ser utilizadas su fabricación ilícita, es posible mencionar como precursor una sustancia del tipo indazol adecuada (p. ej. 1H-indazol-3-carboxilato) y diferentes sustancias químicas esenciales que intervienen en su preparación, por ejemplo: terc-butoxido de potasio, hidróxido de sodio, alcohol metílico y DMSO¹⁴⁷.

¹⁴¹ Departamento de Sustancias Químicas Controladas. Informes de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/departamento-de-sustancias-quimicas-controladas/>

¹⁴² Drug Enforcement Administration (DEA). 2019. 4F-MDMB-BINACA (4F-MDMB-BUTINACA). Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/4F-MDMB-BINACA.pdf

¹⁴³ World Health Organization (WHO). 2019. Critical Review Report: 4F-MDMB-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4F-MDMB-BINACA.PDF?ua=1

¹⁴⁴ Drug Enforcement Administration (DEA). 2019. 4F-MDMB-BINACA (4F-MDMB-BUTINACA). Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/4F-MDMB-BINACA.pdf

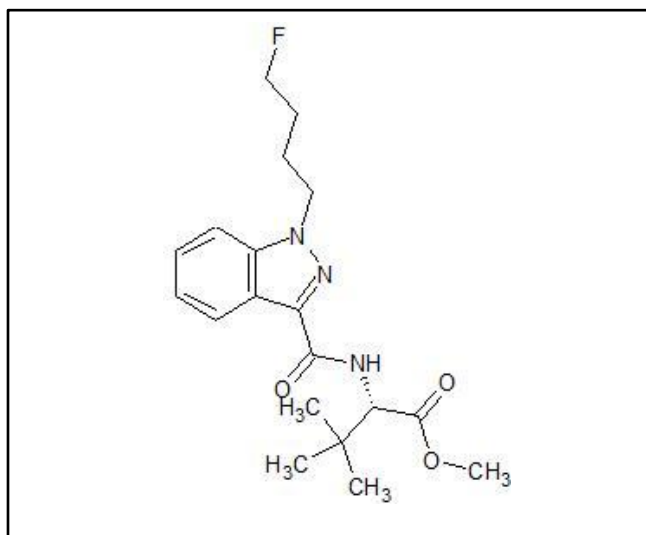
¹⁴⁵ World Health Organization (WHO). 2019. Critical Review Report: 4F-MDMB-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4F-MDMB-BINACA.PDF?ua=1

¹⁴⁶ Drug Enforcement Administration (DEA). 2019. 4F-MDMB-BINACA (4F-MDMB-BUTINACA). Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/4F-MDMB-BINACA.pdf

¹⁴⁷ World Health Organization (WHO). 2019. Critical Review Report: 4F-MDMB-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4F-MDMB-BINACA.PDF?ua=1

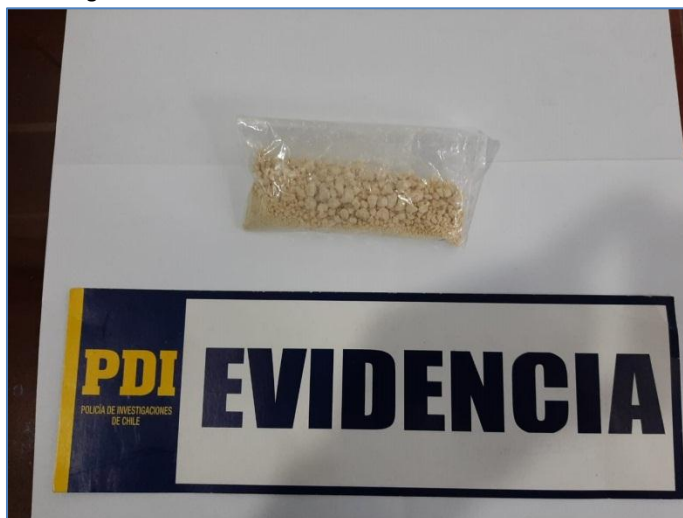
De acuerdo a Naciones Unidas, la NSP se encontraría habitualmente en forma sólida presentando tonalidades claras de diferente opacidad¹⁴⁸. Esto resulta concordante con la información obtenida en la incautación en Chile, donde la sustancia fue identificada como un sólido de color amarillo pálido. La Figura N° 07 muestra la estructura molecular de 4F-MDMB-BUTINACA, mientras que la imagen N°6 muestra la forma física de la sustancia incautada en Chile.

Figura N° 07. Estructura molecular de 4F-MDMB-BUTINACA



Fuente: desarrollo propio.

Imagen N° 06. 4F-MDMB-BUTINACA INCAUTADA EN CHILE



Fuente: Policía de Investigaciones de Chile (DISUQ), 2020

¹⁴⁸ Ibid.

3.4.2. Perfil Farmacológico

Debido a que la NSP analizada en esta sección corresponde a una nueva droga, existe una escasez de trabajos de investigación asociados a los mecanismos de acción, efectos terapéuticos y toxicológicos, por lo que no fue posible identificar claramente las dosis utilizadas y efectos que cuenten con respaldo de evidencia científica. Sin embargo, los antecedentes disponibles en foros utilizados por usuarios para compartir experiencias de consumo, sugieren el consumo de dosis cercanas a los 100 mg (disgregados en 7-8 gramos de material vegetal sin efectos psicoactivos), los que generarían los efectos recreativos esperados: euforia, sensación de felicidad, risa incontrolable y aumento de las ganas de hablar)^{149,150}.

La similitud con otras drogas pertenecientes a esta clasificación de sustancias, y ya controladas por el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, invita a suponer la generación de efectos adversos similares entre las dos sustancias, es decir: dolor torácico, taquicardia, bradicardia, hipertensión y agitación¹⁵¹. Estudios complementarios sugieren que 4F-MDMB-BUTINACA actuaría como agonista en el receptor CB1 del sistema endocannabinoide, por lo que también podrían esperarse efectos tóxicos tales como: alteraciones mentales, taquicardia y pérdida del conocimiento^{152,153}.

3.4.3. Control normativo

Si bien la sustancia en cuestión no se encuentra individualizada en el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, existe un número importante de otros cannabinoides sintéticos que si se encuentran controlados en dicho cuerpo normativo¹⁵⁴.

¹⁴⁹ Reddit. 4fmdmb-bica and 5femb2201. Disponible en: https://www.reddit.com/r/noids/comments/fs1nt4/4fmdmbbica_and_5femb2201/

¹⁵⁰ Vandrey R, Dunn K, Girling E. 2012. A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). Drug and Alcohol Dependence. vol.120, n°1-3, pp: 238-241. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217086/>.

¹⁵¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). 2017. Joint Report on a new psychoactive substance : methyl 2-([1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carbonyl]amino)-3,3-dimethylbutanoate (5F-MDMB-PINACA; 5F-ADB). Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-reports/5F-MDMB-PINACA_en.

¹⁵² Drug Enforcement Administration (DEA). 2019. 4F-MDMB-BINACA (4F-MDMB-BUTINACA). Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/4F-MDMB-BINACA.pdf

¹⁵³ Barceló B et al. (2016). Acute intoxication caused by synthetic cannabinoids 5F-ADB and MMB-2201: A case series. Forensic Science International Volume 273. Pp. e10-e14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0379073817300348>.

¹⁵⁴ Ministerio del Interior; Subsecretaría del Interior, Aprueba Reglamento De La Ley N° 20.000 Que Sanciona El Tráfico Ilícito De Estupefacientes Y Sustancias Sicotrópicas Y Sustituye La Ley N° 19.366. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=269323>

En mayo de 2020, la Comisión de Estupefacentes (CND) durante su 63° período de sesiones decidió incorporar la NSP 4F-MDMB-BINACA a la Lista II del Convenio Sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 de las Naciones Unidas, el cual entrará en vigor el 3 de noviembre de 2020¹⁵⁵.

4. Recomendación

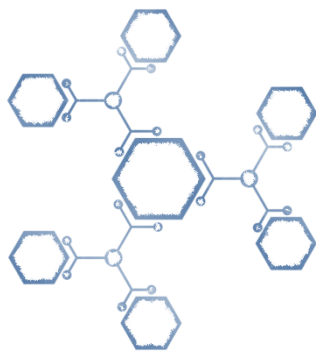
Por los antecedentes contenidos en la presente sección del informe, se recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, las siguientes nuevas sustancias psicoactivas:

1. Flunitrazolam
2. Mitraginina
3. 4-Acetoxi-dietil-triptamina
4. Amida del ácido lisérgico
5. 1-Acetil-LSD
6. 4F-MDMB-butinaca

Adicionalmente, incorporar se recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 5° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, la siguiente sustancia:

7. *Mitragyna speciosa* (Kratom)

¹⁵⁵ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). 2020. CND decision on international control of two fentanyl analogues enters into force - remaining decisions will enter into force in November 2020. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/64167b6d-968d-4d0c-bc65-5deb99683191>.



SECCIÓN 2: NSP INCLUIDAS EN LAS ACTUALIZACIONES DE LOS TRATADOS INTERNACIONALES DE DROGA

| | |
|----------------------------|----------------------------|
| Acrilfentanilo | Tetrahidrofuranilfentanilo |
| Ciclopropilfentanilo | Valerilfentanilo |
| Crotonilfentanilo | ADB-FUBINACA |
| Furanilfentanilo | CUMYL-4CNBINACA |
| Metoxiacetilfentanilo | 5F-MDMB-PICA |
| Ocfentanilo | 4F-MDMB-BUTINACA |
| Ortofluorofentanilo | Alfa-PHP |
| Parafluorobutirilfentanilo | 4-CMC |
| 4-fluoroisobutirfentanilo | Flualprazolam |

1. Antecedentes

La Comisión de Estupefacientes, conocida como CND (Commission on Narcotic Drugs) es un organismo creado por el Consejo Económico y Social (ECOSOC) de las Naciones Unidas para, entre otras funciones, decidir sobre la incorporación de nuevas drogas a los tratados internacionales relacionados en consideración a las recomendaciones que entrega la Organización Mundial de la Salud mediante su comité de expertos en toxicomanías¹⁵⁶.

Durante su sesión N° 63, en marzo de 2020, la CND decidió incorporar 12 nuevas drogas a los listados de control internacional. Particularmente, crotonilfentanilo y valerilfentanilo a la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 y DOC, AB-FUBINACA, 5F-AMB, 5F-MDMB-2201, 4F - MDMB-BINACA, 4-CMC, N-etilhexedrona, alfa-PHP, flualprazolam y etizolam al Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

Anteriormente, durante su sesión N° 62 (marzo) 2019, la CND decidió incorporar cuatro análogos de fentanilo (ciclopropilfentanilo, metoxiacetilfentanilo, orto-fluorofentanilo (2-fluorofentanilo) y parafluorobutirilfentanilo (4-fluorobutirfentanilo)); cuatro cannabinoides sintéticos (ADB-FUBINACA, FUB-AMB (AMB-FUBINACA), ADB-CHMINACA y CUMYL-4CN-BINACA) y una catinona sintética (efilona) a los listados de control internacional. Asimismo, durante su período N° 61 de 2018, ya se habían sumado 6 análogos de fentanilo a la Convención de 1961 (ocfentanilo, furanilfentanilo, acriloilfentanilo, 4-fluoroisobutirfentanilo, tetrahidrofuranilfentanilo y carfentanilo); cinco cannabinoides sintéticos (AB-PINACA, AB-CHMINACA, 5F-PB-22, UR-144 y 5F-MDMB-PINACA) y un derivado de anfetamina (4-fluoroanfetamina)¹⁵⁷.

De las sustancias mencionadas, 15 ya se encuentran controladas por el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2007), esto debido a las recomendaciones surgidas de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas¹⁵⁸.

¹⁵⁶ Comisión de Estupefacientes. (2013). Mandato y funciones de la Comisión. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/hlr/Leaflets/CND/13-87553_flyerA5_Ebook.pdf

¹⁵⁷ UNODC. List of Announcements. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement?type=NPS>

¹⁵⁸ Decreto N° 867, Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366. Ministerio del Interior y Seguridad Pública de Chile.

Como parte de las restantes sustancias no controladas aún en Chile es posible identificar 2 grandes categorías de NSP: derivados de fentanilo (catalogados como “otras sustancias” por UNODC) y cannabinoides sintéticos. Además, también se distinguen benzodicepinas de diseño (clasificadas como “otras sustancias” por UNODC) y catinonas sintéticas. Es importante señalar que las sustancias asociadas a estos últimos dos grupos, es decir: flualprazolam (benzodicepinas de diseño, otras sustancias), además de 4-CMC y alfa-PHP (catinonas sintéticas), serán referidas con mayor detalle en otros capítulos del documento.

2. Formas de presentación de las nuevas drogas incorporadas a las Convenciones Internacionales de Drogas

Los antecedentes recopilados indican que un importante número de análogos de fentanilo han sido sintetizados desde el año 1963 para ser comercializados en formatos inyectables como parte de la búsqueda de alternativas terapéuticas¹⁵⁹. En otro orden de ideas, los datos obtenidos desde el sistema de alerta temprana de UNODC indican que las incautaciones asociadas al consumo ilícito de estas sustancias comenzaron a notificarse el año 2015, especialmente desde Europa. Aquellos derivados de fentanilo comercializados y consumidos de manera clandestina normalmente se presentarían en forma sólida (p. ej. polvos o comprimidos) o líquida, aunque también habrían sido incautados como tabletas e incluso, spray nasales^{160, 161}. Por ejemplo, usuarios que comentan sus experiencias en páginas web de recopilación no científica, como la reconocida EROWID, destacan como principal uso la ruta intravenosa¹⁶², aunque también se destaca la utilización de vaporizaciones¹⁶³.

159 Vucković. (2009). Fentanyl Analogs: Structure-Activity-Relationship Study. *Current Medicinal Chemistry*. Vol.16, n°19, pp: 2468-2479.

160 UNODC. (2017). Fentanyl and its analogues - 50 years on. Vol. 17. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf

161 UNODC. (2019). Understanding the global opioid crisis. Vol. 21. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_21_web_new.pdf

¹⁶² Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=109044>

¹⁶³ Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=111140>

Imagen N° 01. Imagen de comprimidos de furanilfentanilo



Fuente: CBS Canada¹⁶⁴

Por otro lado, desde que comenzó el fenómeno de los cannabinoides sintéticos estos se han comercializado comúnmente dispersos en mezclas herbales con el fin de emular el consumo de cannabis: Sin embargo, recientemente se han detectado nuevas formas de comercialización, por ejemplo: como resina de cannabis (nuevamente emulando al cannabis natural) y polvos. También se han identificado como parte de la composición de mezclas que contenían otras NSP de características estimulantes, alucinógenas e hipnótico-sedantes, tanto en pastillas o cápsulas, pero estos casos son de menor significancia¹⁶⁵. Otro hito importante relacionado al consumo de cannabinoides a nivel internacional se vincula a la masificación de cigarrillos electrónicos y vaporizadores, esto debido a que también se ha detectado la venta y consumo de esencias, para estos dispositivos, que contenían NSP del tipo cannabinoide sintético¹⁶⁶.

¹⁶⁴ CBC. (2016). New form of fentanyl discovered on Calgary streets. Disponible en: <https://www.cbc.ca/news/canada/calgary/fentanyl-furanylfentanyl-calgary-pills-1.3893524>

¹⁶⁵ Ministerio del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. (2017). Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2017). Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2018/03/Informe-N-3-Mesa-NSP-2017.pdf>

¹⁶⁶ Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. (2017). Perspectivas sobre las Drogas, Cannabinoides sintéticos en Europa. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids_2017_ES.pdf

Imagen N° 02. Imagen de CUMYL-4CNBINACA en polvo



Fuente: Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías¹⁶⁷.

Tabla N° 01. Aparición o primer reporte de las NSP no controladas en Chile que se han incorporado a los tratados internacionales de drogas durante los últimos 3 años.

| NSP | País | Año | NSP | País | Año |
|--|--|------|-------------------|---|------|
| Ocfentanilo, | Holanda | 2013 | Crotonilfentanilo | Estado Unidos | 2017 |
| Metoxiacetilfentanilo, | Eslovenia | 2016 | Valerilfentanilo | Irlanda, Francia, Estados Unidos y Canadá | 2016 |
| Furanilfentanilo, | Suecia, Estados Unidos, Canadá y Finlandia | 2015 | ADB-FUBINACA | Japón | 2012 |
| Parafluorobutirilfentanilo (4-fluorobutirfentanilo), | Finlandia, Eslovenia y Suecia | 2015 | CUMYL-4CNBINACA | Hungría, Alemania, Suecia y España | 2016 |
| Acrilfentanilo | Dinamarca, Suecia, Estados Unidos y China | 2016 | 5F-MDMB-PICA | Finlandia, Dinamarca y Alemania | 2016 |
| Orto-fluorofentanilo (2-fluorofentanilo) | Irlanda, Reino Unido, Estados Unidos y Noruega | 2016 | 4F-MDMB-BINACA | Hungría, China, Reino Unido y Holanda | 2018 |
| 4-fluoroisobutirfentanilo, | Canadá, Eslovenia, Bélgica y Alemania | 2016 | 4-CMC | Bélgica, Reino Unido, Holanda y Suiza | 2014 |
| Ciclopropilfentanilo | China, Suecia, Estados Unidos y Reino Unido | 2017 | Alfa-PHP | Israel, Suecia y Holanda | 2013 |
| Tetrahidrofuranilfentanilo | Suecia | 2016 | Flualprazolam | Paraguay y Suecia | 2017 |

Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas – EWA (UNODC)

¹⁶⁷EMCDDA.

(2017).

CUMYL-4CN-BINACA.

Disponible

en:

https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/5486/2017.4965_TDAS17005ENN_PDFWEB.pdf

3. Nuevas Sustancias Psicoactivas incluidas en los tratados internacionales entre los años 2018-2020 y que no se encuentran reguladas por el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2007)

3.1. Acriloilfentanilo, 4-fluoroisobutirfentanilo, 4-fluorobutirfentanilo, ocfentanilo, furanilfentanilo, THF-F, metoxiacetilfentanilo, orto-fluorofentanilo, ciclopropilfentanilo, parafluorobutirilfentanilo, cronilfentanilo y valerilfentanilo (grupos de NSP: otras sustancias, análogos de fentanilo)

Los análogos de fentanilo son potentes opioides sintéticos con una alta prevalencia de consumo indebido o sin prescripción, los cuales pueden llegar a venderse bajo la apariencia de heroína o de medicamentos sujetos a prescripción médica (oxicodona), lo que aumenta el riesgo de sobredosis y muertes¹⁶⁸. El número de muertes relacionadas a este tipo de sustancias ha ido aumentando en países de América del Norte (Estados Unidos, Canadá)^{169, 170}. La producción de este tipo de NSP se logra gracias a su facilidad de síntesis y disposición de precursores en aquellos países¹⁷¹. Ante esto UNODC mantiene programas en curso (vigilancia de drogas, alerta temprana y análisis de tendencias) y otros mecanismos (prescripción racional y garantía de acceso a opioides para uso médico y científico; prevención y tratamiento de trastornos por uso de opioides; aplicación de la ley internacional de operaciones para interrumpir el tráfico ilícito de opioides; y fortalecimiento de la capacidad operativa antinarcóticos nacional e internacional), en colaboración con otras instituciones como la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), para contribuir a la reducción del uso no médico de opioides sintéticos¹⁷².

Desde el año 2013 ha aumentado la disposición en el mercado de nuevos análogos de fentanilo, provocando una gran cantidad de muertes por sobredosis en Estados Unidos y en Canadá durante

¹⁶⁸ UNODC. (2017). El fentanilo y sus análogos, 50 años después. Global Smart Update. Vol 17.

¹⁶⁹ AMA. (2020). Issue brief: Reports of increases in opioid-related overdose and other concerns during COVID pandemic. Disponible en: <https://www.ama-assn.org/system/files/2020-09/issue-brief-increases-in-opioid-related-overdose.pdf>

¹⁷⁰ Ivins, Boyda, Beletsky y McNeil. (2020). Tackling the overdose crisis: The role of safe supply. Int J Drug Policy. 80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252037/pdf/main.pdf>

¹⁷¹ UNODC. (2017). El fentanilo y sus análogos, 50 años después. Global Smart Update. Vol 17.

¹⁷² UNODC. (2019). Opioid Strategy. Disponible en: https://www.unodc.org/pdf/opioids-crisis/UNODC_Opioid-Strategy-Flyer_WEB.pdf

los años 2009 y 2014^{173, 174}. Solo en la ciudad de Nueva York, en el período comprendido entre el 2014 y 2017, la tasa de muertes por sobredosis relacionadas con el fentanilo aumentó casi un 3.000%¹⁷⁵. Un informe realizado por Winograd et al. (2020), sobre la actualización de muertes por sobredosis por abuso de opioides en los Estados Unidos, registro más de 47.105 muertes desde agosto de 2018 hasta agosto de 2019¹⁷⁶.

Las NSP estudiadas en la siguiente sección corresponden a sustancias con propiedades analgésicas del tipo opioide y que son similares a aquellas utilizadas terapéuticamente en el manejo del dolor en diversas patologías y procedimientos¹⁷⁷. La interacción de sustancias del tipo opioide (p.ej. morfina) con los receptores del sistema opioide endógeno (receptores μ , δ y κ) produce inhibición o disminución de la sensación del dolor en seres vivos¹⁷⁸. Las 12 NSP en cuestión actúan bajo este mecanismo general de acción, ejerciendo también un efecto estupefaciente^{179, 180}.

3.1.1. Perfil Químico

Los análogos de fentanilo, una clasificación a la que corresponden todas las NSP acá referidas, conservan la base estructural de la molécula de fentanilo, un agonista opioide que posee como estructura nuclear un grupo químico del tipo fenilpiperidina¹⁸¹. En relación a los posibles cambios sobre esta estructura y que dan cuenta respecto a diversos análogos de fentanilo, se ha señalado que estas posibilidades son diversas, por ejemplo: es posible realizar una sustitución del anillo de piperidina por anillos de pirrolidina o azepina, así como agregarle compuestos de cadena abierta; sustitución del grupo fenilo en la parte fenetilo de la molécula por algunos heterociclos aromáticos, principalmente por tiofeno y tetrazol¹⁸². Además, pueden incorporarse inserciones de

¹⁷³ Seth et al. (2018). Quantifying the Epidemic of Prescription Opioid Overdose Deaths. Am J Public Health.108(4): 500–502.

¹⁷⁴ Centro Canadiense de Lucha contra las Toxicomanías. (2015). Deaths involving fentanyl in Canada, 2009-2014. Boletín del CCENDU.

¹⁷⁵ Colon-Berezin et al. (2019). Overdose Deaths Involving Fentanyl and Fentanyl Analogs — New York City, 2000–2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 68(2): 37–40.

¹⁷⁶ Winograd et al. (2020). Training to reduce emergency responders' perceived overdose risk from contact with fentanyl: early evidence of success. Harm Reduct J. 2020; 17: 58.

¹⁷⁷ Ghelardini, C., Di Cesare, L. y Bianchi, E. (2015). The pharmacological basis of opioids. Clinical cases in mineral and bone metabolism: The official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. Vol.12, n°3, pp: 219-221.

¹⁷⁸ Holden, et al (2005). The endogenous opioid system and clinical pain management. AACN clinical issues. Vol.16, n°3, pp: 291:301.

¹⁷⁹ Trescot, A. et.al. (2008). Opioid pharmacology. Pain physician. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443637>

¹⁸⁰ Woods. et al. (1987). Evaluation of new compounds for opioid activity: 1987 Annual report. Problem of drug dependence. National Institute on Drug Abuse; pp: 543-90

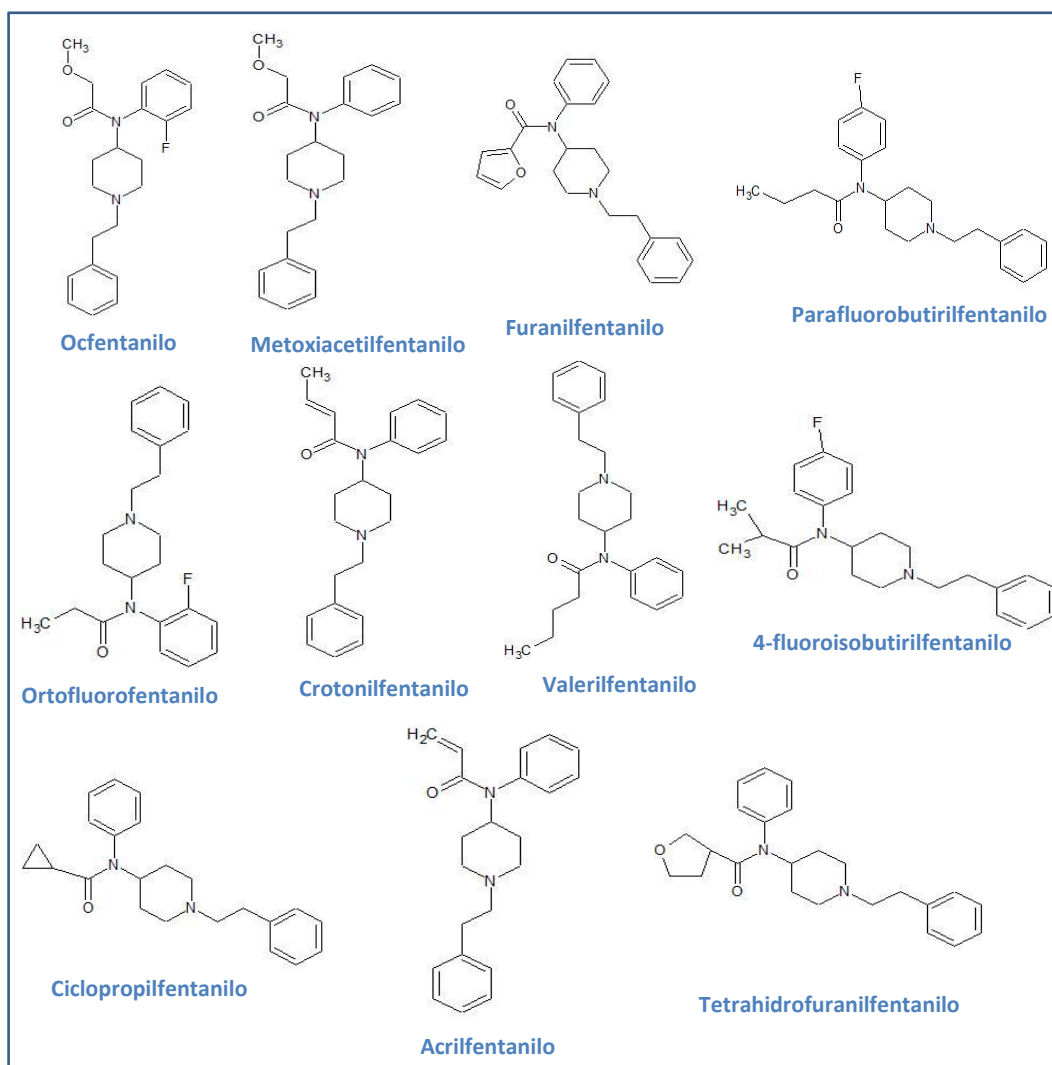
¹⁸¹ PubChem. (2020). Summary Fentanyl Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fentanyl>

¹⁸² Vardanyan y Hruby. (2014). Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. Future Med Chem. 6(4): 385–412.

carbometoxi o metoximetilo en la cuarta posición del anillo de piperidina para generar posibles vías para la creación de una serie de nuevos analgésicos potentes¹⁸³.

Otros cambios importantes para obtener mejoras en la potencia es realizar reemplazo de átomos de hidrógeno en el anillo aromático por átomos de flúor, o el reemplazo del anillo de benceno completo por un heterociclo aromático¹⁸⁴. La figura n° 1 muestra la estructura molecular de los análogos de fentanilo incluidos a las convenciones internacionales de droga durante los últimos 3 años y que no se encuentran controlados en Chile.

Figura N°1. NSP no controladas en Chile que se han incorporado a los tratados internacionales de drogas durante los últimos 3 años



Fuente: desarrollo propio

¹⁸³ Vardanyan y Hruby. (2014). Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem.* 6(4): 385–412.

¹⁸⁴ *Ibid.*

En cuanto a los potenciales precursores y sustancias químicas esenciales que podrían ser utilizados en la obtención clandestina de fentanilo y/o sus análogos, se menciona un precursor común: (N - (4-piperidinil) propionanilida) para la síntesis de análogos de fentanilo sustituidos, como lo indica el trabajo de Shiv Kumar Yadav *et al.* (2014)¹⁸⁵, en donde la vía sintética del fentanilo y sus análogos, desde las primeras etapas de síntesis hasta la obtención de fentanilo. De acuerdo al trabajo citado, para la síntesis de análogos de fentanilo podrían emplearse las siguientes sustancias químicas: N -bencil-4-piperidona, anilina, zinc activado, ácido acético, alcohol metílico e hidróxido de amonio en una primera etapa. Luego podrían utilizarse En la siguiente etapa se necesita 1,2-dicloroetano, cloruro de propionilo hidróxido de sodio y diclorometano. Para la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a presión reducida para obtener el producto bruto.

En relación a la presentación o apariencia física de los análogos de fentanilo, estos pueden presentarse en forma de sales. Por ejemplo, el acriloilfentanilo como base de clorhidrato y de apariencia como sólido blanco¹⁸⁶. Algo muy parecido a la NSP 4-fluoroisobutirfentanilo que se presenta como un sólido blanco y cristalino¹⁸⁷. Para el caso ocfentanilo, las muestras incautadas contienen un granulado blanco o un polvo marrón¹⁸⁸.

¹⁸⁵ Shiv Kumar Yadav et al. (2014). Synthesis and biological evaluation of some novel 1-substituted fentanyl analogs in Swiss albino mice. *Interdiscip Toxicol.* 7(2): 93–102.

¹⁸⁶ WHO. (2017). ACRYLOYLFENTANYL Critical Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Acryloylfentanyl.pdf?ua=1

¹⁸⁷ WHO. (2017). 4-Fluoroisobutyrfentanyl (4-FIBF). Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Critical_Review_4FIBF.pdf

¹⁸⁸ WHO. (2019). OCFENTANIL Critical Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Critical_Review_Ocfentanil.pdf

Imagen N° 03. Forma física y presentación de ofentanilo



Fuente: Informe sobre ofentanilo de la OMS¹⁸⁹

3.1.2. Perfil Farmacológico

En general el objetivo del uso recreativo de fentanilo y sus derivados, por parte de los consumidores, es buscar una experiencia recreativa y placentera, que muestre una fuerte relajación acompañada con signos de exaltación, pero este cuadro no se alcanza con dosis comunes, por lo que los usuarios experimentan dosis más altas, las cuales tienen un potencial riesgo para ellos^{190,191}.

En cuanto al mecanismo de acción de fentanilo y posiblemente de sus análogos, se dirige a una subclase de sistemas receptores de opioides, donde la gran mayoría se encuentran localizados en el sistema nervioso central, dentro de estructuras neuroanatómicas especializadas (control de las emociones, dolor y propiedades adictivas)¹⁹². Se comporta como un agonista opioide selectivo de Mu (μ). Además, la molécula de fentanilo tiene la capacidad de activar otros receptores del sistema opioide como lo son delta y kappa, sin embargo, principalmente sus efectos analgésicos se encuentran cuando interactúa con los receptores Mu¹⁹³.

¹⁸⁹ Ibid.

¹⁹⁰ Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=89999>

¹⁹¹ Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=52688>

¹⁹² Ramos-Matos, Bistas y López-Ojeda. (2020). Fentanyl. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/>

¹⁹³ Ibid.

Los opioides de inicio de acción rápido, como el fentanilo, son altamente solubles en lípidos y desarrollados específicamente para el dolor irruptivo y de corta duración (<60 minutos)¹⁹⁴. Fentanilo actúa clínicamente de manera eficaz, diferenciándose de la morfina principalmente en sus propiedades farmacocinéticas o como se moviliza y distribuye en el organismo¹⁹⁵. Por ejemplo, en cuanto a una de las sustancias estudiadas, el acrilofentanilo es un analgésico narcótico potente, derivado sintético de fentanilo y representa un riesgo grave de muerte por intoxicación¹⁹⁶. Junto con furanilfentanilo, THF-F y ocfentanilo, acrilofentanilo ha sido relacionado en casos de intoxicaciones fatales y no letales¹⁹⁷. La farmacocinética y el metabolismo del acrilofentanilo se espera que sean similares a las del fentanilo o acetilfentanilo¹⁹⁸. De acuerdo a la Administración para el Control de Drogas de Estados Unidos (DEA, por sus siglas en inglés) acrilofentanilo se une selectivamente al receptor opioide como agonista, lo que ratificaría sus efectos similares a fentanilo¹⁹⁹. En cuanto a la dosis que podría llegar a causar supresión transitoria de la actividad motora, se ha estimado en 25 mg/kg, mientras que una dosis que podría ser letal, ocasionado convulsiones, se alcanza con 50 mg/kg²⁰⁰.

En cuanto a 4-fluorobutirfentanilo este ha sido identificado en muestras post-mortem de sujetos fallecidos debido a intoxicación por consumo de opioides sintéticos²⁰¹. Por otro lado ocfentanilo, que se desarrolló a principios de los años 90 con la intención de proporcionar un mejor perfil de seguridad clínica que el fentanilo, comparte los riesgos y signos de intoxicación con dicha sustancia (analgesia, sedación, y depresión respiratoria)²⁰².

¹⁹⁴ Bruce Doulton. (2014). Pharmacologic management of adult breakthrough cancer pain Bruce Doulton. Can Fam Physician. 60(12): 1111–1114.

¹⁹⁵ Pathan y Williams. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. Br J Pain. 6(1): 11–16.

¹⁹⁶ Breindahl. (2017). Identification of a new psychoactive substance in seized material: the synthetic opioid Nphenyl- N-[1-(2-phenethyl)piperidin-4-yl]prop- 2-enamide (Acrylfentanyl) Torben, Drug Test Anal. 9(3): 415–422.

¹⁹⁷ Zawilska. (2017). An expanding world of Novel Psychoactive Substances: Opioids Front Psychiatry.; 8: 110.

¹⁹⁸ WHO. (2017). ACRYLOYLFENTANYL Critical Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Acryloylfentanyl.pdf?ua=1

¹⁹⁹ Drug Enforcement Administration (DEA). (2017). “Temporary Placement of Acryl Fentanyl Into Schedule I”, Federal Register. 82(105) and associated Background Information and Evaluation of “Three Factor Analysis” for Temporary Scheduling

²⁰⁰ WHO. (2017). ACRYLOYLFENTANYL. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Acryloylfentanyl.pdf?ua=1

²⁰¹ Rojkiewicz y Majchrzak. (2017). Identification and physicochemical characterization of 4-fluorobutyrfentanyl (1-((4-fluorophenyl) (1-phenethyl)piperidin-4-yl) amino)butan-1-one, 4-FBF) in seized materials and post-mortem biological samples. Drug Test Anal.;9(3):405-414.

²⁰² WHO. (2017). OCFENTANIL. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Ocfentanil.pdf?ua=1

Continuamente se desarrollan, ya sea lícita o ilícitamente otros análogos de fentanilo, totalizando 67 análogos reportados en EWA-UNODC hasta septiembre 2020²⁰³. Otro de estos compuestos es furanilfentanilo, el cual corresponde a un derivado de diseño de fentanilo que posee características farmacocinéticas y farmacodinámicas modificadas, como mayor liposolubilidad, lo que permite su rápida absorción en la circulación general y una unión a receptores opioides μ con una afinidad significativamente mayor que la morfina²⁰⁴. Estas características le otorgan a furanilfentanilo un perfil farmacológico de mayor riesgo que las sustancias anteriormente nombradas²⁰⁵. No así, el ciclopropilfentanilo el cual consiste en otro agonista de los receptores opioides, siendo altamente selectivo con el receptor opioide μ y su potencia es similar a la de la morfina y el fentanilo²⁰⁶.

Las dosis normalmente utilizadas y catalogadas como suaves, comunes y fuertes para análogos de fentanilo, además de su duración de acción son las que se presentan en la siguiente tabla:

Tabla N° 02. Dosis normalmente utilizadas y consideradas como suaves, comunes y fuertes para análogos de fentanilo y su duración de acción

| Análogo de Fentanilo | Dosis suave | Dosis común | Dosis fuerte | Comienzo de acción | Duración |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|-----------------|
| Fentanilo (intranasal) | 10-25 ug | 25-50 ug | 50-75 ug | 15-30min | 1-4 hr |
| Acililfentanilo (insuflada) | 5-12,5 ug | 12,5-25 ug | 25-47,5 ug | 1-5 min | 10-30 min |
| Butirfentanilo (oral) | 0,4-0,8 mg | 0,8-1,5 mg | 1,5-3 mg | 15-30 min | 3-4 hr |
| 4-fluorobutirilfentanilo (insuflada) | 0,3 mg | 0,6-0,9 mg | 0,9-1,2 mg | minutos | 30-60 min |
| Furanilfentanilo (insuflada) | 0,2-0,4 mg | 0,4-0,8 mg | 0,8-1,6 mg | 1-10 min | 1-3 h |

Fuente: Zawilska (2017)²⁰⁷

Respecto a los signos clínicos de intoxicación que condicionan a fentanilo y sus análogos, destaca la depresión respiratoria. La administración de dosis terapéuticas de opioides en personas sin

²⁰³ Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

²⁰⁴ WHO. (2017). FURANYL FENTANYL. https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_FuranylFentanyl.pdf?ua=1

²⁰⁵ Ibid.

²⁰⁶ Ibid.

²⁰⁷ Zawilska. (2017). An expanding world of Novel Psychoactive Substances: Opioids. Front Psychiatry. 8: 110.

tolerancia a los opioides podría provocar una disminución en todas las fases de la actividad respiratoria, y la generación de dicho efecto adverso es directamente proporcional a la dosis administrada²⁰⁸. Existe una recopilación de información toxicológica por uso de opioides sintéticos post-mortem en donde se ha asociado a este tipo de drogas con la producción de 115 muertes al día en Estados Unidos por sobredosis, sobre todo relacionados al uso de fentanilo y sus derivados. Esta revisión destaca a los derivados de fentanilo, furanilfentanilo, 4-fluorobutirilfentanilo y ocfentanilo²⁰⁹.

Otro ejemplo de la toxicidad de furanilfentanilo se observa en un informe realizado por Helander *et al* en el año 2016, donde se describen casos de intoxicación confirmados analíticamente que comprometieron a furanilfentanilo y sus metabolitos²¹⁰. A esto se le suman 7 intoxicaciones con resultados de muerte por uso de furanilfentanilo también en Suecia entre los años 2015-2016²¹¹. En Estados Unidos también se reportó un caso de muerte por intoxicación a finales del año 2016 por consumo de furanilfentanilo; el sujeto de 23 años presentó edema pulmonar y cerebral y un estrechamiento aterosclerótico de la 1ª arteria coronaria diagonal²¹².

Otro de los análogos de fentanilo, ocfentanilo, también se ha asociado a intoxicaciones fatales en Europa, específicamente en Bélgica²¹³. En dicho país, se detectó la sustancia referida, durante el registro domiciliario de una víctima fallecida por intoxicación por consumo de sustancias.

También se mantienen antecedentes sobre la toxicidad del análogo acrilofentanilo, que si bien no ha sido estudiada en humanos, si se han realizado estudios de estas características en modelo animales. En estos, se ha identificado una potencia similar a fentanilo por lo que constituye un riesgo considerable de toxicidad para sus consumidores²¹⁴. Lo mismo ocurriría con 4-

²⁰⁸ Edward W. Boyer. (2012). Management of Opioid Analgesic Overdose. N Engl J Med. 367(2): 146–155.

²⁰⁹ Concheiro et al. (2018). Postmortem Toxicology of New Synthetic Opioids. Front. Pharmacol., Volume 9. Article 1210, pp. 2-14.

²¹⁰ Helander (2016). Intoxications involving the fentanyl analogs acetylfentanyl, 4-methoxybutyrfentanyl and furanylfentanyl: results from the Swedish STRIDA project. Clin Toxicol (Phila). 54(4):324-32.

²¹¹ Guerrieri et al. (2017). Postmortem and Toxicological Findings in a Series of Furanylfentanyl-Related Deaths. J Anal Toxicol. 41(3):242-249

²¹² Martucci (2018). Distribution of furanyl fentanyl and 4-ANPP in an accidental acute death: A case report. Forensic Sci Int. 283:e13-e17

²¹³ Blanckaert. (2015). FACT SHEET Ocfentanil. Scientific Institute of Public Health, Brussels. Disponible en: <https://www.me-assist.com/wp-content/uploads/2015/09/Fact-Sheet-Ocfentanil.pdf>

²¹⁴ EMCDDA. (2018). Acryloylfentanyl Report on the risk assessment of N-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-N-phenylacrylamide (acryloylfentanyl) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances. Pp. 5-8. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/risk-assessments/acryloylfentanyl_hu

fluoroisobutirfentanilo, que, de acuerdo a antecedentes preliminares recopilados, su utilización podría causar daños sustanciales²¹⁵.

En el mismo orden de ideas, el reporte realizado por el comité de expertos en drogodependencias de la OMS para la NSP acríloilfentanilo menciona que, durante un estudio con ratones, la toxicidad aguda parece ser similar a la del fentanilo y que comparten vías metabólicas²¹⁶. En relación a casos fatales por consumo recreativo de esta sustancia, se reportaron 130 muertes distribuidas en: Estados Unidos (83 casos), Suecia (43), Estonia (3) y Dinamarca (1)²¹⁷. En un estudio similar de la OMS pero para la NSP 4-Fluoroisobutirfentanilo se informa que los efectos adversos más importantes son los relacionados con la depresión respiratoria y que puede ser irritante para las membranas mucosas y el tracto respiratorio²¹⁸. Se han reportado sobredosis fatales por el uso intravenoso de 4-fluoroisobutirfentanilo, por ejemplo, siendo informadas 62 intoxicaciones fatales en Maryland el año 2016²¹⁹.

Respecto a otro de los análogos revisados, un estudio realizado por Krotulski *et al.* (2018) registra muertes en Europa y Estados Unidos (15) relacionadas al consumo de tetrahydrofuranilfentanilo (THF-F). Esta NSP relacionada estructuralmente con el furanilfentanilo fue detectada en muestras de sangre y orina en un estudio post-mortem junto a otras sustancias con efectos similares (U-49900 y metoxi-fenciclidina) recolectadas después de una sospecha de sobredosis²²⁰.

Según información de la EMCDDA se han reportado muertes asociadas a la exposición de ciclopropilfentanilo confirmada analíticamente a partir de muestras post mortem en las 78 muertes (Suecia 74 casos, Reino Unido 3 casos y Noruega un caso)²²¹.

En relación a Chile, la única fuente de información que hace referencia al consumo de estas sustancias son los estudios nacionales sobre drogas en población general de Chile que realiza

²¹⁵ WHO. (2017). 4-Fluoroisobutyrfentanyl (4-FIBF). Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_4FIBF.pdf?ua=1

²¹⁶ WHO. (2017). ACRYLOYLFENTANYL Critical Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Acryloylfentanyl.pdf?ua=1

²¹⁷ Ibid.

²¹⁸ WHO. (2017). 4-Fluoroisobutyrfentanyl (4-FIBF). Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_4FIBF.pdf?ua=1

²¹⁹ Ibid.

²²⁰ Krotulski et al. (2018). Fatality Following Ingestion of Tetrahydrofuranilfentanyl, U-49900 and Methoxy-Phencyclidine. *J Anal Toxicol.* 42(3):e27-e32.

²²¹ EMCDDA. (2017). Cyclopropylfentanyl. Disponible en: <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/9607/Risk%20assessment%20cyclopropylfentanyl.pdf>

SENDA cada dos años. Si bien no se pregunta específicamente por las sustancias que aquí se mencionan, en la versión XII de este estudio, realizada a fines del 2016, se incluyeron preguntas destinadas a determinar el consumo en el último año de fentanilo y sustancias como hidrocodona y oxicodona, sin embargo, en la recopilación de datos no se mencionaron dentro del consumo de sustancias²²².

En foros y páginas que recopilan información sobre uso de drogas y plantas, como EROWID se han publicado diversos efectos buscados por los consumidores de derivados o análogos de fentanilo. Dentro de los más destacados son los siguientes: intensa relajación y sueño atribuido a opiáceos comunes para el caso de la NSP 4-fluorobutirfentanilo²²³. Sobre la misma sustancia se ha descrito que genera una sensación cálida en todo el cuerpo (pero escalofríos al mismo tiempo) y felicidad somnolienta, aunque genera picazón y aumento de temperatura²²⁴. La tabla N°03 muestra información respecto de casos de muertes relacionadas con nuevos opioides sintéticos:

Tabla N° 03. Informes de casos de muertes relacionadas con nuevos opioides sintéticos

| Análogo de fentanilo | Información del caso | Hallazgos toxicológicos |
|--------------------------|--|---|
| 4-fluorobutirilfentanilo | Un consumidor con historia de abuso de drogas fue encontrado muerto en su casa. | Se encontró 4-fluorobutirilfentanilo: sangre, 91 ng/ml; orina, 200 ng/ml; hígado, 902 ng/g; riñón, 136 ng/g. |
| | Un consumidor con historial del uso ocasional de drogas y nuevas sustancias psicoactivas fue encontrado muerto en su casa. | Se encontró 4-fluorobutirilfentanilo: sangre, 112 ng/ml; orina, 414 ng/mL; hígado, 411 ng/g; riñón, 197 ng/g. |

²²² SENDA. (2017). Décimo Segundo Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar de Chile, 2017 8º Básico a 4º Medio. Pp: 36-37

²²³ Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=106906>

²²⁴ Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=105665>

| | | |
|------------------|---|--|
| Furanilfentanilo | Un consumidor con historial de abuso de drogas fue encontrado muerto en el baño. Se encontró un torniquete alrededor de su brazo y una aguja usada al lado del cuerpo. En la autopsia: edema cerebral y edema pulmonar. | Sangre (ng/mL): furanilfentanilo, 1.05; buprenorfina, 2.01; norbuprenorfina, 2,86 |
| | Un consumidor con historial de abuso de drogas fue encontrado tirado en el piso del baño. En la autopsia: edema pulmonar y espuma en las vías respiratorias. | Sangre (ng/ml): furanilfentanilo, 7.66; pregabalina, 14.815 |
| Ocfentanilo | Un consumidor con historial de abuso de drogas ilícitas y depresión fue encontrado muerto en su casa. | Ocfentanilo: sangre femoral, 15.3 ng/mL; sangre del corazón, 23.3 ng/mL; orina 6.0 ng/ mL |
| | Un consumidor con historial de uso de drogas ilícitas fue encontrado muerto en su apartamento. En la autopsia: congestión pulmonar y edema, congestión cerebral y edema. Historia del uso de drogas ilícitas. | Ocfentanilo: sangre periférica, 9.1 ng/mL; sangre del corazón, 27.9 ng/mL; Orina, 480 ng/mL. |

Fuente: Zawilska (2017)²²⁵

3.1.3. Control normativo

La Comisión de Estupefacientes (CND) en la sesión N°63 determinó agregar a las NSP crotonilfentanilo y valerilfentanilo a la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 durante el año 2020. El año anterior, en la sesión N°62, la CND resolvió incorporar cuatro análogos de fentanilo, ciclopropilfentanilo, metoxiacetilfentanilo, orto-fluorofentanilo y 4-fluorobutirfentanilo. Finalmente, en el año 2018, en la sesión N°61 la CND se decidió incorporar a los análogos tetrahydrofuranilfentanilo, 4-fluoroisobutirfentanilo, acriloilfentanilo y furanilfentanilo^{226,227,228}.

²²⁵ Zawilska. (2017). An expanding world of Novel Psychoactive Substances: Opioids. Front Psychiatry. 8: 110.

²²⁶ UNODC. List of Announcements. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement?type=NPS>

²²⁷ UNODC. List of Announcements. Disponible en : <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/a2d5215c-3aef-4460-8c2b-186667d3777f>

²²⁸ UNODC. List of Announcements. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/abeb2ba9-3788-4a67-a80a-19e098b4476b>

Actualmente en el Decreto Supremo N° 867 se encuentran bajo control los siguientes análogos de fentanilo: acetil-alfametilfentanilo, alfa-metilfentanilo, alfa-metiltiofentanilo, alfentanilo, beta-hidroxfentanilo, acetilfentanilo (año 2017), butirfentanilo (año 2018) y carfentanilo (año 2018), los últimos 3 como parte del trabajo de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas²²⁹.

En Estados Unidos la NSP acrilioilfentanilo se encuentra dentro de los listados de sustancias controladas de medicamentos/drogas por la DEA (Drug Enforcement Administration)²³⁰. En el mismo país en el año 2018 se sometió a control la NSP ofentanilo²³¹. Por su parte, China prohibió la misma sustancia el año 2015²³². Por su parte, el Ministerio de Sanidad y Asuntos Sociales de Suecia, propuso regular en el año 2017 las siguientes sustancias como productos peligrosos para la salud en virtud de la Ley (1992:42) relativa a la prohibición de determinados productos peligrosos para la salud, dentro de los cuales se encontraba: 4-fluoroisobutirfentanilo, valerilfentanilo, 2-fluorofentanilo, tetrahidrofuranfentanil y metoxiacetilfentanilo²³³.

3.2. ADB-FUBINACA, CUMYL-4CNBINACA, 5F-MDMB-PICA, 4F-MDMB-BINACA (Grupo de NSP: Cannabinoides Sintéticos)

Los cannabinoides sintéticos son sustancias que, debido a su estructura química, se unen a los receptores del sistema endocannabinoide (CB1 y CB2) y generan efectos similares al cannabis natural (dificultad para dormir, disforia, ansiedad, disminución de la capacidad de conducción y de la función cognitiva)^{234,235}. Por otro lado, y a diferencia de los componentes químicos del cannabis, como el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol, la estructura química de los cannabinoides sintéticos es variada y existen diversos análogos en el mercado ilícito, los que poseen mayores afinidades y pueden resultar en una prolongación de los efectos o un comienzo

²²⁹ Decreto N° 867, Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366. Ministerio del Interior y Seguridad Pública de Chile.

²³⁰ DEA. (2019). Controlled Substances-Drug Code Number.Pp:2112-15. https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/d_cs_drugcode.pdf

²³¹ Drug Enforcement Administration. (2018). Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Seven Fentanyl-Related Substances in Schedule I. Disponible [deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/d_cs_drugcode.pdf](https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/d_cs_drugcode.pdf)

²³¹ Drug Enforcement Administration. (2018en: <https://www.federalregister.gov/documents/2018/02/01/2018-02008/schedules-of-controlled-substances-temporary-placement-of-seven-fentanyl-related-substances-in>

²³² UNODC. List of Announcements. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/c514525c-afb0-430f-8321-7e63d40b53aa>

²³³ Parlamento Europeo. (2017). Proyecto de decisión de ejecución del Consejo por la que se somete al N-(1-fenetilpiperidin-4-il)-N-fenilacrilamida (acrilioilfentanilo) a medidas de control. Disponible en: [https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=fr&reference=2017/0073\(NLE\)](https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/ficheprocedure.do?lang=fr&reference=2017/0073(NLE))

²³⁴ Ministerio del Interior. (2016). Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas. Informe N°2. Cannabinoides Sintéticos. Pp.10-23.

²³⁵ Volkow *et al.* (2014). Adverse Health Effects of Marijuana Use. *N Engl J Med.* 370(23): 2219–2227.

más rápido o potente, aumentando así el riesgo de consecuencias adversas para la salud^{236,237}. Una particularidad de estas sustancias es que cuando se administran de manera inhalatoria (fumada) adquieren mayor afinidad por el receptor CB1, siendo más fuerte que aquella asociada a delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)²³⁸.

Respecto a la aparición de este tipo de sustancias en Chile, desde el año 2015 a la fecha se han detectado 3 cannabinoides sintéticos: 5F-APINACA, XLR-11 y 4-fluoro-MDMB-butinaca en los años 2015, 2017 y 2020, respectivamente. Dichas NSP guardan una similitud estructural con las NSP estudiadas en el presente reporte y es consecuentemente se espera la aparición de efectos similares entre ellas.

3.2.1. Perfil Químico

Como una manera de entender mejor el rol que cumple la estructura química de los cannabinoides sintéticos en los efectos que generan en sus consumidores, es habitual que estas NSP sean segmentadas imaginariamente en 4 secciones: un núcleo central, un grupo funcional conector, un grupo unido y una cadena lateral. Para mayores antecedentes sobre esto, es posible revisar el Informe de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas del año 2017²³⁹.

Las sustancias referidas en esta sección presentan como nucleos centrales los grupos químicos indazol (en ADB-FUBINACA, CUMYL-4CNBINACA y 4F-MDMB-BINACA) e indol (en 5F-MDMB-PICA). La presencia de ambos núcleos descritos sugiere que las sustancias generarán consecuencias similares en sus consumidores. Por ejemplo, tanto los grupos químicos indol como indazol han sido asociados a la generación de los efectos cannabinomiméticos relevantes y de gran potencia²⁴⁰.

Asimismo, y en cuanto a sus similitudes, las cuatro moléculas en cuestión presentan un grupo conector carboxamida, mientras que 3 de las 4 presentan cadenas laterales de entre 4-5 carbonos, lo que ha sido descrito como condiciones óptimas para actuar sobre receptores del sistema

²³⁶ Helander. (2017). *Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists (Spice) as New Recreational Psychoactive Substances*. Elsevier Inc.

²³⁷ UNODC. (2015). United Nations Office on Drugs and Crime, "GLOBAL SMART UPDATE. Cannabinoides sintéticos: datos principales sobre el grupo más numeroso y dinámico dentro de las NSP.

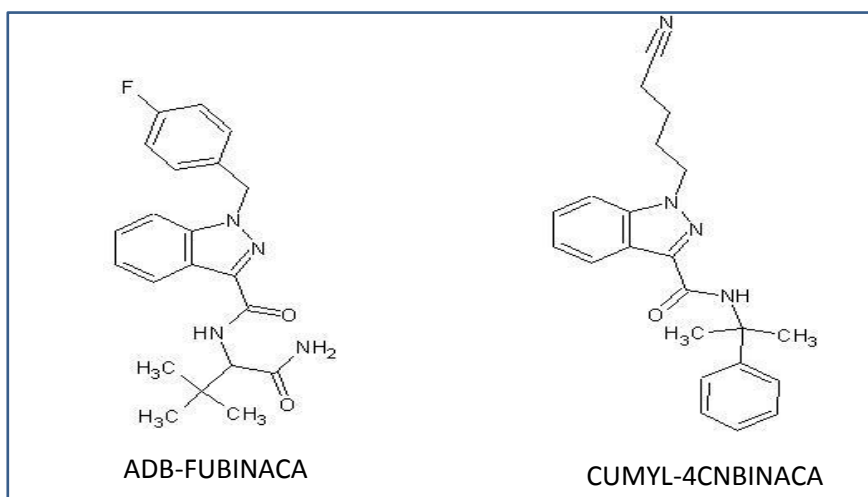
²³⁸ EMCDDA. (2015). Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids_en

²³⁹ Ministerio del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. (2017). Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2017). Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2018/03/Informe-N-3-Mesa-NSP-2017.pdf>

²⁴⁰ Banister, D. et al (2015). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoids 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

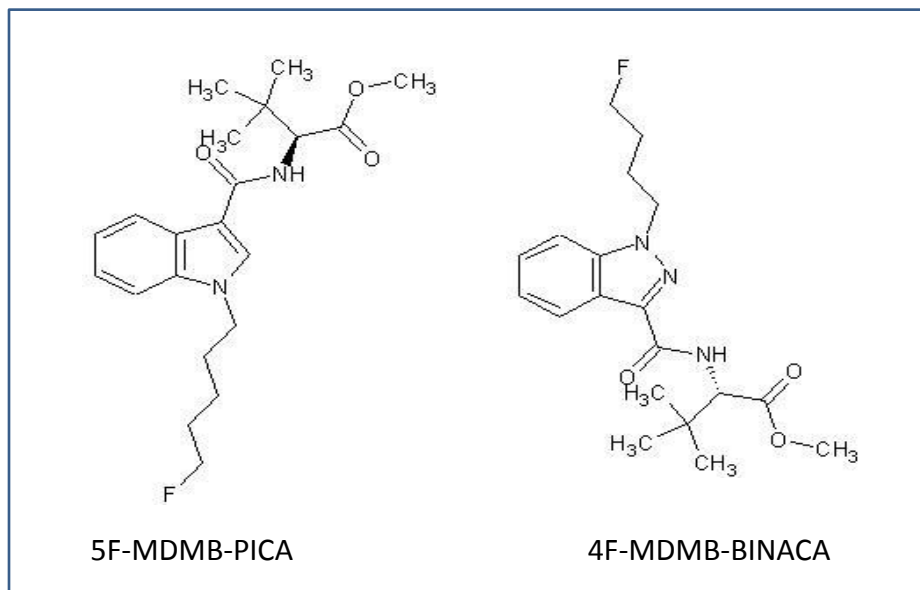
endocannabinoide y generar efectos estimulantes²⁴¹. Finalmente, ADB-FUBINACA, 4F-MDMB-BINACA y 5F-MDMB-PICA presentan un grupo halógeno en su composición, específicamente flúor, lo que resulta relevante para sus efectos pues aumentaría la afinidad de la sustancia a los receptores cannabinoides en el organismo y como resultado, ocurriría un aumento en la potencia comparativa de estas drogas²⁴².

Figura N° 02. Estructura molecular de ADB –FUBINACA y Cumyl-4CN BINACA



Fuente: desarrollo propio

Figura N°03. Estructura molecular de 5F-MDMB-PICA y 4F-MDMB-BINACA



Fuente: desarrollo propio

²⁴¹ Pertwee, G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology and Therapeutics*. Vol. 74,n°2, pp:129–80

²⁴² Banister, S. et. al. (2015). The effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144,XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. *ACS Chemical Neuroscience*. vol.6, n°8, pp: 1445-1458

En cuanto a los potenciales precursores y sustancias químicas esenciales que podrían ser utilizados en la obtención clandestina de estas sustancias, la revisión de los antecedentes disponibles sugiere que las síntesis de estas NSP emplean primeramente insumos *ad-hoc* para la obtención del núcleo estructural (por ejemplo: un indol para 5F-MDMB-PICA o 1H-indazol-3-estermetilcarboxilato para los restantes cannabinoides) y luego sustancias comunes para este tipo de reacciones químicas, tales como: hidróxido de sodio (NaOH), alcohol metílico (MeOH), ácido clorhídrico (HCl) y dimetilformamida (DMF), entre otros^{243,244,245,246}.

3.2.2. Perfil Farmacológico

Los cannabinoides sintéticos incluyendo a los estudiados en el presente informe: ADB-FUBINACA, CUMYL-4CNBINACA, 5F-MDMB-PICA, 4F-MDMB-BINACA en general provocan efectos similares a los del cannabinoide prototípico Δ 9-THC. Estos efectos están mediados, principalmente por el receptor CB1²⁴⁷. Respecto a esto se ha planteado que los efectos, tanto en potencia como en duración, dependerán del metabolismo de los usuarios, los que daría indicios sobre la variabilidad de consecuencias identificadas en sus consumidores²⁴⁸. Estudios *in vitro* sobre estas sustancias confirmarían que las NSP 4F-MDMB-BINACA, 5F-MDMB-PICA, CUMYL-4CN-BINACA y ADB-FUBINACA actuarían como agonistas de los receptores del sistema endocannabinoide, lo que sustentarían los efectos observados en sus consumidores^{249,250,251,252}.

De acuerdo con las experiencias relatadas por consumidores de cannabinoides sintéticos, el consumo de cannabinoides sintéticos llevaría a estados de relajación, buen humor, alteración de la percepción de los sentidos y síntomas de psicosis o pensamientos que alteran la realidad. También

²⁴³ WHO. (2018). Critical Review Report: ADB-FUBINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ADB_Fubinaca.pdf

²⁴⁴ WHO. (2018). Critical Review Report: CUMYL-4CN-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cumyl_4cn_binaca.pdf

²⁴⁵ WHO. (2019). Critical Review Report: 5F-MDMB-PICA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_5F-MDMB-PICA.PDF?ua=1

²⁴⁶ WHO. (2019). Critical Review Report: 4F-MDMB-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4F-MDMB-BINACA.PDF?ua=1

²⁴⁷ Tai y Fantegrossi (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. *Curr Addict Rep.* 1(2): 129–136.

²⁴⁸ *Ibid.*

²⁴⁹ Drug Enforcement Administration. (2019). 4F-MDMB-BINACA (4F-MDMB-BUTINACA). Disponible en: https://deadversion.usdoj.gov/drug_chem_info/4F-MDMB-BINACA.pdf

²⁵⁰ WHO. (2019). Critical Review Report: 5F-MDMB-PICA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_5F-MDMB-PICA.PDF?ua=1

²⁵¹ WHO. (2018). Critical Review Report: ADB-FUBINACA. Disponible en: [tdr.who.int/medicines/access/controlled-substances/ADB_Fubinaca.pdf](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ADB_Fubinaca.pdf)

²⁵² WHO. (2018). Critical Review Report: CUMYL-4CN-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cumyl_4cn_binaca.pdf?ua=1

se describen ansiedad, confusión, paranoia, alucinaciones náuseas, vómitos y pérdida de conciencia^{253, 254}.

Los efectos descritos anteriormente son concordantes con aquellos registrados por el comité de expertos en drogodependencia de la OMS en los análisis realizados para los cannabinoides sintéticos ADB-FUBINACA y CUMYL-4CN-BINACA, a saber: sentimientos de angustia (confusión, ansiedad y miedo), distorsión en la percepción del tiempo, alucinaciones, paranoia y trastornos psiquiátricos más graves. Los efectos adversos más graves pueden ser taquicardia, náuseas, vómitos, convulsiones y deterioro del rendimiento motor^{255,256}. En cuanto a las NSP 4F-MDMB-BINACA y 5F-MDMB-PICA, los efectos adversos consideran desde conducción deteriorada hasta muerte^{257,258}.

En una recopilación similar a la descrita, se menciona respecto de la NSP CUMYL-4CN-BINACA que, en el año 2016, fue asociada a 5 casos confirmados de intoxicación aguda en Hungría y Suecia. Además, se vincularon a su consumo 11 muertes en los países antes mencionados²⁵⁹. En los reportes realizados por la OMS para la NSP 5F-MDMB-PICA se informaron incidentes de intoxicación en Estados Unidos, Alemania y Nueva Zelanda y para la NSP 4F-MDMB-BINACA se han informado graves efectos adversos y fatalidades asociadas al consumo de dicha sustancia²⁶⁰.

3.2.3. Control normativo

La Comisión de Estupefacientes (CND) decidió agregar a la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, entrando en vigor el 3 de noviembre de 2020, a las NSP 5F-MDMB-PICA y 4F-MDMB-BINACA. Para el caso de las NSP ADB-FUBINACA y CUMYL-4CNBINACA, estas ya se

²⁵³ Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=110052>

²⁵⁴ Camilleri et al. (2010). Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, α -phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone," *Forensic Sci. Int.*, vol. 197, no. 1–3, pp. 59–66,

²⁵⁵ WHO. (2018). Critical Review Report: ADB-FUBINACA. Disponible en: [tdr.who.int/medicines/access/controlled-substances/ADB_Fubinaca.pdf](https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/ADB_Fubinaca.pdf)

²⁵⁶ WHO. (2018). Critical Review Report: CUMYL-4CN-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cumyl_4cn_binaca.pdf?ua=1

²⁵⁷ WHO. (2019). Critical Review Report: 4F-MDMB-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4F-MDMB-BINACA.PDF?ua=1

²⁵⁸ WHO. (2019). Critical Review Report: 5F-MDMB-PICA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_5F-MDMB-PICA.PDF?ua=1

²⁵⁹ WHO. (2018). Critical Review Report: CUMYL-4CN-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Cumyl_4cn_binaca.pdf?ua=1

²⁶⁰ WHO. (2019). Critical Review Report: 4F-MDMB-BINACA. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4F-MDMB-BINACA.PDF?ua=1

encuentran en Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 desde el 19 de noviembre de 2019.

En Chile se mantienen bajo control, en el Decreto N°867 del Ministerio del Interior²⁶¹, 7 NSP que mantienen similitud estructural y efectos farmacológicos con las NSP estudiadas en este reporte. Dichas sustancias son: 5F-AMB, AB-FUBINACA, AMB-FUBINACA, 5F-APINACA, AB-PINACA, MMB-PINACA y 5F-MDMB-PINACA.

Por otro lado, en Suecia, el Ministerio de Sanidad y Asuntos Sociales, propuso controlar en los listados de sustancias y productos peligrosos para la salud en virtud de la Ley (1992:42) a la NSP CUMYL-4CN-BINACA²⁶². En septiembre de 2020, en Indonesia se incorporó en la tabla 1 (Listado de sustancias y estado de control internacional) a la NSP 4F-MDMB-BINACA²⁶³.

La NSP 4F-MDMB-BINACA es un isómero posicional de 5F-AMB, por lo tanto en Estados Unidos es una sustancia controlada en Lista I bajo la Ley Federal Ley de Sustancias Controladas, a partir del 10 de abril de 2017²⁶⁴.

Ninguna de las sustancias en estudio figura en el Reglamento de Estupefacientes N° 404 o Reglamento de Productos Sicotrópicos N° 405, ambos del Ministerio de Salud^{265,266}.

3.3. Flualprazolam (Grupo de NSP: otras sustancias, benzodiacepinas de diseño)

Mayores antecedentes en sección “Nuevas Sustancias Psicoactivas Aparecidas En Chile Entre Los Años 2018-2020”.

²⁶¹ Ministerio del Interior y Seguridad Pública. Subsecretaría del Interior. (2018). Aprueba reglamento de la ley n° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas y sustituye la ley n° 19.366.

²⁶² EMCDDA. CUMYL-4CN-BINACA. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/5486/2017.4965_TDAS17005ENN_PDFWEB.pdf

²⁶³ UNODC. List of Announcements. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/9f3e41ae-9f21-4c59-8444-ed23edb5efb2>

²⁶⁴ Drug Enforcement Administration. (2019). 4F-MDMB-BINACA (4F-MDMB-BUTINACA). Disponible en: https://deaddiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/4F-MDMB-BINACA.pdf

²⁶⁵ Ministerio de Salud. Decreto 404 Reglamento de Estupefacientes. disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idnorma=13057&idversion=2020-05-07&idparte=>

²⁶⁶ Ministerio de Salud. Decreto 405 Reglamento de productos Psicotropicos. Disponible en: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=13066&idParte=8467183&idVersion=2020-05-07>

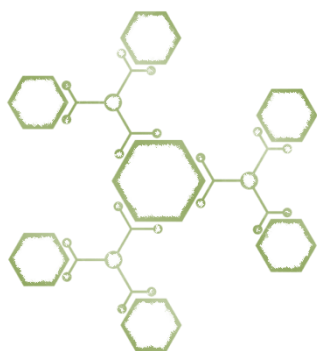
3.4. Alfa-PHP y 4-CMC (Grupo de NSP: catinonas sintéticas)

Para mayores antecedentes en sección “NSP Que Aparecen Constantemente En El Mundo”.

4. Recomendación

Por los antecedentes contenidos en la presente sección del informe, se recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, las siguientes nuevas sustancias psicoactivas:

1. Acrilfentanilo.
2. Tetrahidrofuranilfentanilo
3. Ciclopropilfentanilo
4. Valerilfentanilo
5. Crotonilfentanilo
6. ADB-FUBINACA
7. Furanilfentanilo
8. Metoxiacetilfentanilo
9. Ocfentanilo
10. Ortofluorofentanilo
11. Parafluorobutirilfentanilo
12. 4-fluoroisobutirfentanilo
13. CUMYL-4CNBINACA
14. 5F-MDMB-PICA
15. Alfa-PHP
16. 4-CMC
17. Flualprazolam



SECCIÓN N°3: NSP QUE CONSTANTEMENTE APARECEN EN EL MUNDO

| | |
|------------------------------|---------------------|
| JWH-019 | 4-FPP |
| JWH-081 | MBZP |
| JWH-203 | 4-AcO-MET |
| JWH-250 | Alfa-Metilriptamina |
| Etcatinona | Dimetilamilamina |
| Alfa-pirrolidinopropiofenona | Dimetocaína |

1. Antecedentes

La presente sección del informe da cuenta sobre aquellas NSP sobre las cuales se tiene evidencia han aparecido de manera constante alrededor del mundo. Una de las características del mercado de las NSP es su dinamismo y resiliencia. Estos atributos se sustentan, por ejemplo, en la aparición de más de 1004 drogas en los últimos 12 años, así como también, por las reiteradas incautaciones de algunas sustancias específicas en países donde ya han sido sumadas a los listados de control nacionales. De acuerdo con la Oficina contra la Droga y el Delito de Naciones Unidas (UNODC) existe un subgrupo de 80 NSP que han eludido los controles y han aparecido alrededor del mundo, entre el 2009 y el 2015 año tras año ²⁶⁷. Una extensión de este ejercicio muestra que entre los años 2009 y 2019 el número de NSP repetidas consiste en 56. Por el contrario, existirían cerca de 60 nuevas drogas que solo aparecieron una vez y no han vuelto a ser identificadas desde el año 2013²⁶⁸.

Con base en la información disponible en el Sistema de Alerta Temprana sobre NSP de UNODC y contrastando los datos obtenidos con las drogas que actualmente se encuentran tipificadas en el Decreto Supremo N° 867 del Ministerio de Interior (2007), la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas comprobó la existencia de 59 NSP que - entre los años 2009 y 2019 - han aparecido anualmente en diferentes países. Posteriormente, de estas 59 nuevas drogas, se estableció aquellas que presentan similitud de efectos con las sustancias de mayor prevalencia de consumo en el país (cannabinoides, estimulantes y alucinógenos) y finalmente, se sumaron al listado de sustancias que serán analizadas por el trabajo de la Mesa de NSP. La Tabla N° 01 muestra las NSP que han aparecido constantemente en el mundo y que presentan efectos similares a drogas de alta prevalencia de consumo en Chile.

²⁶⁷ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/064a14a9-fbf1-4940-a184-74f9faab2254>

²⁶⁸ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/064a14a9-fbf1-4940-a184-74f9faab2254>

Tabla N° 01. NSP que han aparecido constantemente en el mundo y que presentan efectos similares a drogas de alta prevalencia de consumo en el país.

| Sustancia | Clasificación | Drogas comunes en Chile que presentan efectos similares |
|---|--------------------------|---|
| JWH-019 | Cannabinoides sintéticos | Cannabis |
| JWH-081 | Cannabinoides sintéticos | Cannabis |
| JWH-203 | Cannabinoides sintéticos | Cannabis |
| JWH-250 | Cannabinoides sintéticos | Cannabis |
| alfa-pirrolidinopropiofenona | Catinonas Sintéticas | Derivados cocaínicos (e.g. clorhidrato de cocaína) |
| Etcatinona | Catinonas Sintéticas | Derivados cocaínicos (e.g. clorhidrato de cocaína) |
| 1-(4-Fluorofenil)piperazina (4-FPP) | Piperazinas | Derivados cocaínicos (e.g. clorhidrato de cocaína) |
| 1-Bencil-4-metilpiperazina (MBZP) | Piperazinas | Derivados cocaínicos (e.g. clorhidrato de cocaína) |
| 4-Acetoxi-N-metil-N-etilriptamina (4-AcO-MET) | Triptaminas | LSD |
| alfa-Metilriptamina | Triptaminas | LSD |
| 4-Metil-2-aminohexano o Dimetilamilamina | Otros | Derivados cocaínicos (e.g. clorhidrato de cocaína) |
| Dimetocaína | Otros | Derivados cocaínicos (e.g. clorhidrato de cocaína) |

Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas – EWA (UNODC)

La presente sección del informe tratará sobre las sustancias descritas en la Tabla N° 01. Esto considerando una diferenciación con base a la clasificación de cada droga. Adicionalmente, el presente reporte también tratará sobre 2 catinonas sintéticas, alfa-PHP y 4-CMC, que pertenecen a NSP incorporadas a los tratados internacionales.

2. NSP sobre las cuales se tiene evidencia han aparecido de manera constante alrededor del mundo

2.1. JWH-019, JWH-081, JWH-203 y JWH-250 (Grupo de NSP: cannabinoides sintéticos)

Los cannabinoides sintéticos corresponden a un grupo de nuevas drogas diseñadas con la intención de replicar los efectos, en algunos casos también la forma de administración, del cannabis natural. Estas sustancias corresponden a una de las categorías de nuevas drogas mayormente encontradas en el ámbito de las drogas sintéticas y en consecuencia, también una de las más analizadas en los trabajos de la Mesa Nacional de NSP^{269, 270, 271}.

Este grupo de sustancias es uno de los responsables, junto a los opioides sintéticos, de la mayor cantidad de intoxicaciones vinculadas al consumo de nuevas sustancias psicoactivas alrededor del mundo²⁷². También corresponden a la categoría con mayor número de sustancias asociadas en el segmento de las nuevas sustancias psicoactivas, alcanzando las 291 dentro de las 1004 conocidas al día de hoy²⁷³. Estos antecedentes dan luces sobre el riesgo que representan los cannabinoides sintéticos y sirven como sustento para el ejercicio de proactividad para someterlos a control antes de que aparezcan en territorio nacional.

Muchos de los cannabinoides sintéticos identificados como nuevas drogas al día de hoy, fueron obtenidos hace años como parte de trabajos científicos que buscaban la identificación de nuevas moléculas que tuvieran efectos similares al cannabis natural. Muchos de estos trabajos se dieron por finalizados al identificar los efectos adversos que producía, pero el conocimiento acumulado para su fabricación quedó disponible y un número significativo han vuelto a aparecer como drogas de abuso²⁷⁴. Por ejemplo, los cannabinoides sintéticos cuya denominación comienza con la sigla JWH, son nombrados de esta forma debido a John Williams Huffman, quien es un

²⁶⁹ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2015. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2016/03/Informe-N-1-Mesa-NSP-Septiembre-2015.pdf>

²⁷⁰ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2016. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2018/03/Informe-N-2-Mesa-NSP-2016.pdf>

²⁷¹ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2017. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2018/03/Informe-N-3-Mesa-NSP-2017.pdf>

²⁷² UNODC. Current NPS Threats. Volume I (2019). Disponible en: https://www.unodc.org/pdf/opioids-crisis/Current_NPS_Threats_Volume_I.pdf

²⁷³ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

²⁷⁴ UNODC. World Drug Report 2019. Disponible en: https://wdr.unodc.org/wdr2019/prelaunch/WDR19_Booklet_5_CANNABIS_HALLUCINOGENS.pdf

investigador de la Universidad Clemson en Estados Unidos, quien junto a otros científicos, se ha dedicado al estudio de la interacción molécula-receptor en el sistema endocannabinoide^{275,276}. Como parte de este trabajo, se han desarrollado varias moléculas que posteriormente sirvieron como modelo para la obtención de nuevas drogas que hoy se comercializan en el mercado ilícito.

2.1.1. Perfil Químico

Las 4 sustancias referidas en esta sección, es decir: JWH-019, JWH-081, JWH-203 y JWH-250, son estructuralmente análogas a aquellas moléculas desarrolladas por Huffman. En particular, estos cannabinoides sintéticos contienen un núcleo formado por un grupo funcional químico del tipo indol²⁷⁷, el cual ha sido estudiado como uno de los responsables de la generación de efectos cannabinomiméticos en diversas drogas²⁷⁸. También desde su perspectiva estructural, es posible indicar que los cannabinoides referidos muestran una cadena alquílica con contiene entre 5 (JWH-081, JWH-203, JWH-250) a 6 (JWH-019) átomos de carbono. La extensión de esta cadena es relevante dado que se ha estudiado que un largo de entre 3 a 6 carbonos, permitirá la consecución de efectos similares a los del cannabis²⁷⁹. En consideración a estos antecedentes, es posible indicar que, las sustancias aquí estudiadas podrían generar en los consumidores efectos similares, o incluso superiores, a los generados por el consumo de cannabis natural.

Aunque los cannabinoides sintéticos pueden administrarse generalmente como sustancias puras, Los productos finales suelen estar diseñados para fumar. La mayoría de estos productos finales están hechos de material herbal mezclado con uno o más cannabinoides sintéticos y saborizantes naturales / artificiales. Se ha documentado la elaboración de productos vegetales conteniendo cannabinoides sintéticos impregnados. Para esto, el material psicoactivo es disuelto en el solvente adecuado, y luego esta disolución se aplica como un spray sobre el material vegetal, el que luego queda impregnado al evaporarse el solvente.

Como parte de las sustancias químicas empleadas en su obtención es posible nombrar la utilización de alquilindoles y 1-alkil-2-metilindoles como elemento clave para la consecución de

²⁷⁵ Wiley, J. L., Marusich, J. A., Huffman, J. W., Balster, R. L., & Thomas, B. F. (2011). Hijacking of Basic Research: The Case of Synthetic Cannabinoids. Methods report (RTI Press), 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3567606/>

²⁷⁶ De Olivera, A., Spaniol, B., Linden, R. (2012). Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. Revista de Psiquiatría Clínica. vol.39, n° 4.

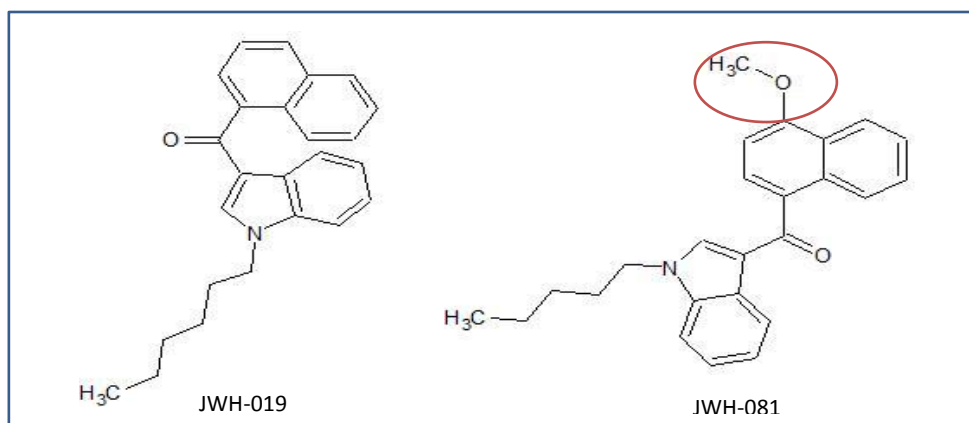
²⁷⁷ Grupo orgánico químico, bicíclico que une un anillo benceno y un anillo pirrol.

²⁷⁸ Banister, D. et al (2015). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoids 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

²⁷⁹ Pertwee, G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacology and Therapeutics. Vol. 74,n°2, pp:129-80.

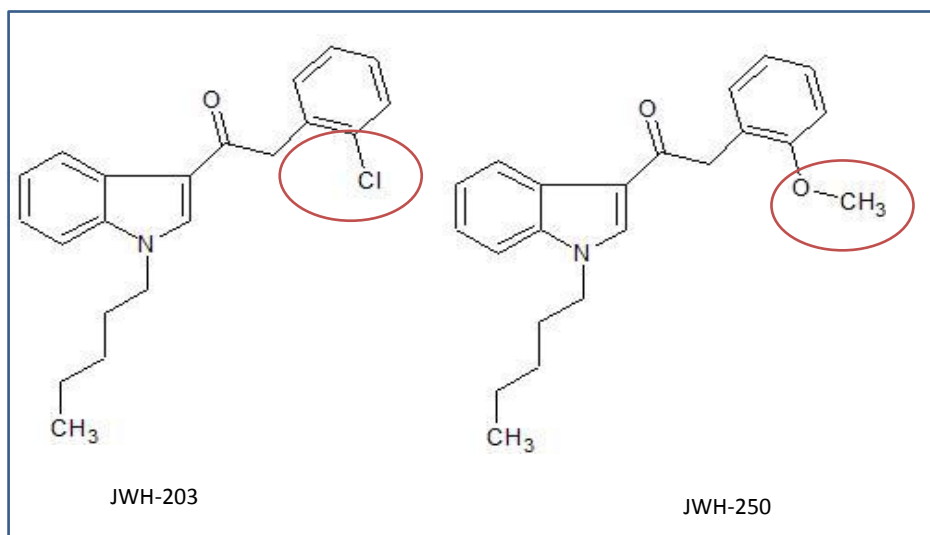
estos derivados, además se puede obtener del precursor Cloruro de 1-naftoilo. Respecto a las sustancias químicas esenciales, encargadas de proveer las “condiciones” para llevar a cabo la reacción química para la obtención de sustancias de carácter psicoactivo ilícito, se pueden identificar: tert-butoxido de potasio, yoduro de butilo y bromuro de pentilo, tetrahidrofurano (THF), cloruro de aluminio (AlCl_3), diclorometano (DCM), cloroformo y alcohol metílico (metanol). En la Figura 01 se muestra la estructura molecular de JWH-019 y JWH-081, mientras que en la Figura 02 se muestra la estructura molecular de JWH-203 y JWH-250.

Figura N° 01. Estructura molecular de JWH-019 y JWH-081. Se destaca la sección que muestra las modificaciones estructurales



Fuente: desarrollo propio.

Figura N° 02. Estructura molecular de JWH-203 y JWH-250. Se destaca la sección que muestra las modificaciones estructurales



Fuente: desarrollo propio.

2.1.2. Perfil Farmacológico

En cuanto a los efectos producidos, los cannabinoides sintéticos, gracias a su estructura química, pueden actuar sobre los receptores del sistema endocannabinoide del organismo humano y si se comparan con aquellas sustancias presentes en la planta del cannabis (por ejemplo, Δ -9-THC y cannabidiol), pueden presentar mayor afinidad y consecuentemente, mayor potencia y diversidad de efectos^{280,281,282}. Una particularidad que destaca es que cuando son ingeridas mediante la inhalación adquieren una mayor afinidad por el receptor CB1, incluso mayor que el Δ -9-THC²⁸³.

De acuerdo a UNODC, los cannabinoides sintéticos se consumirían principalmente mediante la inhalación debido a que son sustancias altamente lipofílicas y se volatilizan sin sufrir una descomposición²⁸⁴. Adicionalmente, también se ha reportado el consumo como preparados del tipo infusión, aunque mediante esta última es poco probable que los efectos conseguidos sean similares a las otras vías, debido la baja solubilidad en agua de compuestos altamente lipofílicos²⁸⁵.

Con respecto a los efectos asociados a las sustancias de esta sección, se pueden indicar la ocurrencia de: somnolencia, letargo, irritabilidad, vómitos, alucinaciones, delirios, confusión, hipertensión, mareos, vértigo, convulsiones, psicosis, agitación, náuseas y taquicardia²⁸⁶. Siendo estos tres últimos efectos aquellos notificados con mayor frecuencia²⁸⁷.

Si bien el número de intoxicaciones no letales es muy relevante y no puede ser soslayado, la gravedad de los efectos adversos que generan estas sustancias puede apreciarse al ser catalogados, junto a los opioides sintéticos, como los grupos que mayor número de fatalidades por intoxicación provocan en el mundo. Por ejemplo, de acuerdo a un informe de UNODC del año 2019, basado en la información disponible en el *Toxicology Portal (Tox-Portal)*, ambos grupos de sustancias fueron indicados en más de la mitad de los reportes de intoxicaciones declaradas en el

²⁸⁰ A. Helander, Chapter 87 – Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists (Spice) as New Recreational Psychoactive Substances. Elsevier Inc., 2017.

²⁸¹ Ibid

²⁸² Lovett, C., Wood, D. Dargan, P. (2015). Pharmacology and Toxicology of the Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists. *Réanimation*. vol. 24.n°5, pp: 527-541.

²⁸³ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), "Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile," 2015. [Online]. Available: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>

²⁸⁴ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), "Synthetic cannabinoids in herbal products," *Drugs*, pp. 1–24, 2011.

²⁸⁵ EMCDDA. "Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile," 2015. [Online]. Available: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cannabinoids>.

²⁸⁶ K. E. Warren, S. Tay, and L. S. Wen. (2017). "The Role of Public Health in Combatting Synthetic Cannabinoid Use in Adolescents," *J. Adolesc. Heal.*, vol. 60, no. 5, pp. 483–486.

²⁸⁷ EMCDDA. Cannabinoides sintéticos en Europa. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids_es

portal²⁸⁸. Asimismo, se indica que entre el 2016 y 2018 un número de 52 muertes asociadas a cannabinoides sintéticos fueron informadas desde Asia, Europa, Oceanía y América²⁸⁹. También se destaca la capacidad que poseen los cannabinoides sintéticos de generar “estallidos” u “oleadas” de intoxicaciones como el ocurrido en Rusia el año 2014 (600 intoxicados, 15 muertos) o en Estados Unidos, donde un brote de coagulopatía en 11 Estados y con más de 300 personas afectadas (8 muertos), estaba correlacionado con el consumo de cannabinoides sintéticos que habían sido mezclados con un anticoagulante presente en veneno para ratas²⁹⁰.

En particular, respecto a los cannabinoides tratados en este reporte y tal como se ha mencionado con anterioridad, resulta difícil identificar fuentes de información confiable debido a lo novel de las mismas y la dificultad de identificarlas en técnicas analíticas. Sin embargo, algunas publicaciones se refieren a las consecuencias tóxicas del consumo. Por ejemplo, existen antecedentes sobre la ocurrencia de convulsiones repetidas luego del consumo de una mezcla de cannabinoides sintéticos que contenía JWH-081, JWH-250, JWH-018 y AM-2201, dos de ellas sustancias estudiadas en este reporte el presente reporte (JWH-081, JWH-250), mientras que las otras dos (JWH-018 y AM-2201) ya se encuentran reguladas en Chile. La capacidad tóxica de estas sustancias puede también observarse en sus efectos en estudios con modelos animales, donde por ejemplo, se ha identificado la generación de neurotoxicidad, afectación de capacidades motoras y de diversos tejidos en los individuos testeados²⁹¹.

En el mismo orden de ideas, también fueron identificados reportes de toxicidad específicos para el cannabinoide JWH-203. Por ejemplo, un estudio realizado por Lovett, Wood and Dargan (2015) da cuenta del análisis sobre 34 muestras extraídas a pacientes ingresados a urgencia por sobredosis de drogas. En ellas se identificó, mediante sus metabolitos, la presencia de los cannabinoides JWH-203 y JWH-250, sugiriendo su participación en las consecuencias tóxicas sufridas por los pacientes²⁹².

²⁸⁸ En la actualidad existen 9 grupos de NSP reconocidos por UNODC alrededor del mundo.

²⁸⁹ UNODC. Current NPS Threats. Volume I (2019). Disponible en: https://www.unodc.org/pdf/opioids-crisis/Current_NPS_Threats_-_Volume_I.pdf

²⁹⁰ Zolot, Joan PA (2019). Life-Threatening Bleeding and Deaths from Synthetic Cannabinoids. American Journal of Nursing. Disponible en: https://journals.lww.com/ajnonline/Fulltext/2019/03000/Life_Threatening_Bleeding_and_Deaths_from.14.aspx

²⁹¹ Cha, H. J., Seong, Y. H., Song, M. J., Jeong, H. S., Shin, J., Yun, J., Han, K., Kim, Y. H., Kang, H., & Kim, H. S. (2015). Neurotoxicity of Synthetic Cannabinoids JWH-081 and JWH-210. *Biomolecules & therapeutics*, 23(6), 597–603. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/c8b7/1dfe88b948408a3082feb42fb04a222ecb31.pdf>

²⁹² Tai, S., & Fantegrossi, W. E. (2017). Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites. *Current topics in behavioral neurosciences*, 32, 249–262. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392241/>

2.1.3. Control normativo

Los graves efectos adversos que se han vinculado al consumo de cannabinoides sintéticos han tenido como consecuencia que muchos países las hayan sometido a control de acuerdo a sus marcos normativos, a pesar de que no se encuentren incluidas en las Convenciones de Drogas a nivel internacional. A nivel internacional, durante los últimos 4 años, solo 19 cannabinoides sintéticos han sido incluidos en el Convenio de Sobre Sustancias Psicotrópicas de Naciones Unidas de 1971 y en consecuencia, sometidos a control internacional^{293,294}. La Tabla N° 02 muestra los Cannabinoides sintéticos evaluados e incluidos al Convenio de Sobre Sustancias Psicotrópicas de Naciones Unidas de 1971 durante los últimos 5 años.

Tabla N° 02. Cannabinoides sintéticos evaluados e incluidos al Convenio de Sobre Sustancias Psicotrópicas de Naciones Unidas de 1971 durante los últimos 5 años.

| 2015 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------|-------------|-------------|------------------|------------------|
| JWH-018 | MDMB-CHMICA | AB-PINACA | ADB-FUBINACA | APINACA (AKB-48) |
| | 5F-APINACA | AB-CHMINACA | FUB-AMB | AB-FUBINACA |
| | | 5F-PB-22 | ADB-CHMINACA | 5F-AMB |
| AM-2201 | XLR-11 | UR-144 | CUMYL-4CN-BINACA | 5F-MDMB-PICA |
| | | 5F-ADB | | 4F-MDMB-BINACA |

Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas – EWA (UNODC)

En cuanto a los controles específicos de cada país para estas sustancias, podemos mencionar que tal como ya sucede alrededor del mundo, estos se dividen entre métodos de control genérico y taxativo²⁹⁵. Por ejemplo, de acuerdo a *The Psychoactive Substances Act* (2016), todos los cannabinoides sintéticos se encuentran controlados en el Reino Unido y por ello, los organismos de control pueden incautar y destruir estas sustancias aunque no se encuentren descritas taxativamente en los listados de control respectivos²⁹⁶. En relación a países de la región, es posible mencionar a Argentina y Brasil como países que presentan medidas de control genérico para

²⁹³ International Narcotics Control Board (INCB). Green List - List of Psychotropic Substances Under International Control. Disponible en: <https://www.incb.org/incb/en/psychotropics/green-list.html>

²⁹⁴ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/4869602e-4d28-4462-b384-4ab49056afc0>

²⁹⁵ Commission on Narcotic Drugs (2016). New psychoactive substances: overview of trends, challenges and legal approaches. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_59/ECN72016_CRP2_V1601405_reissued.pdf

²⁹⁶ Gov. UK. Review of the Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/review-of-the-psychoactive-substances-act-2016>

cannabinoides sintéticos²⁹⁷. Lo recién descrito, son ejemplos sobre los mecanismos que los países han implementado para controlar a estas sustancias²⁹⁸.

Estas sustancias también se encuentran controladas mediante controles taxativos en diversos países. Por ejemplo, en Canadá los cannabinoides JWH-019, JWH-081 y JWH-250 se encuentran controlados por el *Controlled Drugs and Substances Act*²⁹⁹. De la misma manera, en Alemania los cannabinoides estudiados se encuentran regulados por sus listados de drogas³⁰⁰. Específicamente JWH-250 también se encuentra regulada en Australia de acuerdo al *Poison Standard October 2015*³⁰¹.

Finalmente, en Chile los cannabinoides sintéticos comenzaron a ser controlados desde el año 2009. Aquel año, se identificó la venta en Chile del producto “Spice”, una mezcla que contiene habitualmente cannabinoides sintéticos y que era comercializado como incienso³⁰². Como consecuencia a aquella detección se incorporaron 6 cannabinoides sintéticos al Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2007). Posteriormente y con base en el trabajo de la Mesa Nacional de NSP, se han sometido a control 28 cannabinoides sintéticos entre los años 2015 – 2018, dentro de los cuales se encuentran: JWH-018, JWH-073, JWH-122 y JWH-210, sustancias análogas tanto en su estructura como en sus efectos a las NSP estudiadas en el presente informe.

²⁹⁷ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/61bc0027-b2b4-40c0-ae57-e160104b6255>

²⁹⁸ UNODC. Global Smart Update. Special Segment Synthetic cannabinoids: Key facts about the largest and most dynamic group of NPS (2015). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_13_web.pdf

²⁹⁹ Government of Canada. Justice Laws Website. Controlled Drugs and Substances Act. Disponible en: <https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/page-14.html#h-95541>

³⁰⁰ Ministerio Federal de la Justicia y Protección al Consumidor, Alemania. 2019. Anexo de sustancias psicoactivas y narcóticos. Disponible en: <https://www.gesetze-im-internet.de/npsg/anlage.html>

³⁰¹ Australian Government. Federal Register of Legislation. Poisons Standard October 2015. Disponible en: https://www.legislation.gov.au/Details/F2015L01534/Html/Text#_Toc420496371

³⁰² Emol. Spice, la droga de moda, ahora dejó de venderse por Internet en Chile. Disponible en: <https://www.emol.com/noticias/nacional/2009/04/22/354781/spice-la-droga-de-moda-ahora-dejo-de-venderse-por-internet-en-chile.html>

2.2. Etcatinona, α -pirrolidinopropiofenona (α -PPP), α -pirrolidinohexanofenona (α -PHP) y 4-clorometcatinona (4-CMC) (Grupo de NSP: catinonas sintéticas)

Las catinonas sintéticas corresponden al tercer grupo más numeroso de NSP (186), antecedido por cannabinoides sintéticos y “otras sustancias”, de acuerdo a la clasificación propuesta por UNODC³⁰³. Esta categoría NSP poseen efectos estimulantes similares a los asociados a los conocidos para drogas como metanfetamina y los derivados cocaínicos. Esto resulta de especial cuidado considerando la prevalencia de consumo para estas sustancias, por ejemplo, en etapa escolar^{304,305}. Estas características han transformado a este grupo de drogas en uno de los más estudiados y sometido a control en Chile, de acuerdo al trabajo de la Mesa Nacional de NSP³⁰⁶.

Las catinonas sintéticas son reconocidas como sustancias análogas a la droga vegetal³⁰⁷ conocida como “catinona”³⁰⁸. Esta sustancias se encuentra en la *planta catha edulis* o khat, un vegetal presente en el este de África y en la Península Arábiga³⁰⁹. En estas zonas, la planta es consumida como droga estimulante y sus efectos se consiguen masticando sus hojas, de manera similar a lo que ocurre el arbusto de coca³¹⁰. La obtención de los derivados sintéticos de la catinona habría comenzado en las primeras décadas del siglo XX mientras se estudiaban y desarrollaban nuevos compuestos químicos con propiedades farmacológicas estimulantes³¹¹.

La aparición de las catinonas sintéticas en el mercado de las drogas de abuso habría ocurrido durante las primeras décadas del siglo XXI³¹². En particular respecto a las sustancias referidas en esta sección, éstas han aparecido alrededor del mundo en fechas variadas³¹³. Por ejemplo,

³⁰³ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

³⁰⁴ UNODC (2016). Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las catinonas sintéticas en los materiales incautados. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/STNAR49_Synthetic_Cathinones_S.pdf

³⁰⁵ SENDA. (2018) Décimo Segundo Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar de Chile, 2017 8º Básico a 4º Medio

³⁰⁶ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2015. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2016/03/Informe-N-1-Mesa-NSP-Septiembre-2015.pdf>

³⁰⁷ La planta o partes de ella sin procesar, utilizadas con fines psicoactivos

³⁰⁸ EMCDDA. Synthetic cathinones drug profile . Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones_en

³⁰⁹ Al-Juhaishi, T., Al-Kindi, S., & Gehani, A. (2013). Khat: A widely used drug of abuse in the Horn of Africa and the Arabian Peninsula: Review of literature. *Qatar medical journal*, 2012(2), 1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991038/>

³¹⁰ Nilesh B.Patel Khat (2019). Khat (*Catha edulis* Forsk) – And now there are three. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923018303204>

³¹¹ UNODC (2020). Recommended Methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-synthetic-cathinones-in-seized-materials.html>

³¹² Dasgupta A. Designer drugs including bath salts and spices. En: Dasgupta A. (Ed.) *Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory*. Academic Press: 2016. PP: 53-73

³¹³ Por notificación se entenderá la acción de informar al Sistema de Alerta Temprana de Naciones Unidas, por parte de las autoridades competentes de un país, sobre la detección de una NSP en los respectivos países.

etcatinona ha sido detectada de manera ininterrumpida en diversos países del mundo entre 2008 y 2019³¹⁴. Algo similar ocurre con alfa-pirrolidinopropiofenona, la cual ha sido reportada constantemente entre los años 2009 y 2019. Finalmente y algo más abreviado en su espacio de tiempo, las catinonas sintéticas α -PHP y 4-CMC han sido notificadas entre los años 2013/2020 y 2014/2020 respectivamente. Esto nos otorga como punto en común que desde su aparición, todas han sido notificadas alrededor del mundo por al menos 5 años consecutivos. La Tabla N°03 presenta el año de la primera notificación de las sustancias estudiadas, al programa Global Smart de UNODC.

Tabla N°03. Año de la primera notificación de las sustancias estudiadas, al programa Global Smart de UNODC.

| NSP | Año del primer reporte – Programa Global Smart | Ejemplo de país o territorio que notificó en la fecha de aparición. |
|-----------------------------------|--|---|
| Etcatinona | 2008 | Reino Unido |
| α -Pirrolidinopropiofenona | 2009 | Irlanda |
| α -Pirrolidinohexanofenona | 2013 | Israel |
| 4-Clorometcatinona | 2014 | Bélgica |

Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas – EWA (UNODC)

2.2.1. Perfil Químico

Con relación a la estructura molecular, es posible indicar que todas las NSP mencionadas en esta sección mantienen una conformación similar entre sí. Esta uniformidad cuenta como una de las características de las catinonas sintéticas y ha favorecido su estudio e identificación como derivados anfetamínicos, otro grupo de sustancias con efectos estimulantes y ampliamente consumidas alrededor del mundo^{315,316}.

³¹⁴ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

³¹⁵ Prosser, JM. y Nelson, LS. (2012). The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *Journal of Medical Toxicology*: official journal of the American College of Medical Toxicology. vol.8, n°1, pp: 33–42.

³¹⁶ Majchrzak, M., Celiński, R., Kuś, P., Kowalska, T., & Sajewicz, M. (2018). The newest cathinone derivatives as designer drugs: an analytical and toxicological review. *Forensic toxicology*, 36(1), 33–50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5754390/>

Diversos análisis realizados sobre la estructura molecular de las catinonas sintéticas han permitido segmentar su estructura en 3 zonas o secciones típicas: a) un anillo aromático, b) una cadena alquílica con un grupo ceto y c) una amina terminal³¹⁷. Todas estas zonas pueden llegar a ser modificadas mediante la inclusión de grupos químicos, los que terminarán afectando los efectos asociados al consumo de estas drogas (por ejemplo, aumentando su potencia)³¹⁸.

Específicamente y si se comparan las catinonas sintéticas descritas en esta sección, es posible notar que: etcatinona presenta una amina terminal secundaria con un grupo etilo. Esto, de acuerdo con la literatura disponible, generaría una mayor concentración de dopamina disponible asociada al consumo y esto se traduciría en una mayor expresión de efectos como: motivación, satisfacción, efectos estimulantes y la probabilidad de desarrollar dependencia³¹⁹. Por otro lado, alfa-pirrolidinopropiofenona y α -pirrolidinohexanofenona exhiben una modificación dada por una amina terminal cíclica, la que provocaría consecuencias similares a las mencionadas para etcatinona, pero de mayor potencia aún³²⁰. Esta modificación también les otorga una similitud con otras catinonas sintéticas conocidas por su gran potencia y graves efectos adversos, como lo son MPDV y pirovalerona³²¹. Esta similitud daría cuenta de los potenciales riesgos asociados al uso de estas sustancias^{322,323}. Finalmente, 4-cloro-metcatinona, presenta una modificación tanto en su anillo aromático como en su amina terminal. Los cambios en la sección final de la molécula tendrían como consecuencia un aumento en la concentración del neurotransmisor dopamina, mientras que el cambio en el anillo aromático provocaría modificaciones en la concentración del neurotransmisor serotonina. Ambas situaciones se asociarían con un incremento en la potencia de los efectos estimulantes y la aparición de efectos empatógenos y entactógenos³²⁴, generando una mezcla de sensaciones en sus consumidores.

³¹⁷ EMCDDA. Injection of synthetic cathinones. http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cathinones-injection_en.

³¹⁸ EMCDDA. Injection of synthetic cathinones. http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cathinones-injection_en.

³¹⁹ Glennon R.A., Dukat M. (2016) Structure-Activity Relationships of Synthetic Cathinones. En: Baumann M., Glennon R., Wiley J. (eds) Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS). Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 32. Springer.

³²⁰ Ibid.

³²¹ Metilendioxipirovalerona (MDPV) se ha calculado hasta 50 veces más potente que cocaína en sus efectos sobre neurotransmisores endógenos.

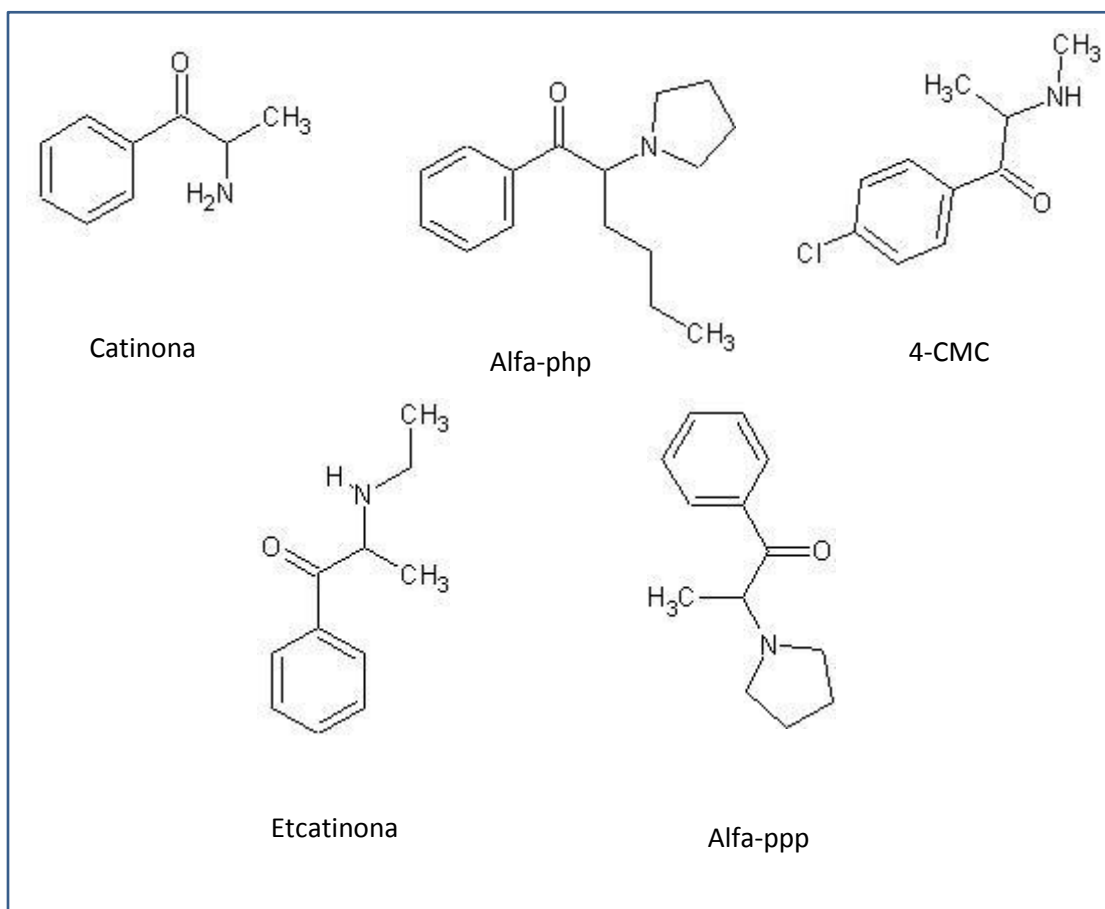
³²² S. Zaami, R. Giorgetti, S. Pichini, F. Pantano, E. Marinelli, F.P. Busardò (2018). Synthetic cathinones related fatalities: an update. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 22: pp: 268-274. Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/268-274-Synthetic-cathinones-related-fatalities-an-update.pdf>

³²³ Baumann, M. H., Bukhari, M. O., Lehner, K. R., Anizan, S., Rice, K. C., Concheiro, M., & Huestis, M. A. (2017). Neuropharmacology of 3,4-Methylenedioxypyrovalerone (MDPV), Its Metabolites, and Related Analogs. Current topics in behavioral neurosciences, 32, 93–117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5392131/>

³²⁴ Empatógeno = Término derivado del griego “en” (dentro) y “gen” (inducir) y del latín “tactus” (tacto). Describe un estado en el que los usuarios pueden “entrar en contacto” con sus propios sentimientos y los de los demás.

Respecto a las sustancias químicas que han sido identificadas como insumos para su fabricación (síntesis), es posible señalar que, especialmente en el caso de los precursores, esto dependerá de la sustancia que se desea obtener. Por su parte, para alfa-ppp es posible utilizar pirovalerona como precursores de síntesis³²⁵. Finalmente, para la obtención de etcatinona también se propone la utilización de otras catinonas sintéticas como punto de partida, por ejemplo: 4-metilcatinona. Esto acompañado del uso de permanganato de potasio y ácido sulfúrico³²⁶. En la figura N° 03 se observa la estructura molecular de catinona, etcatinona, α -PPP, α -PHP, 4-clorometcatinona (4-CMC).

Figura N°03. Estructura molecular de catinona, etcatinona, α -PPP, α -PHP y 4-clorometcatinona (4-CMC)



Fuente: desarrollo propio.

³²⁵ Zawilska and Wojcieszak.(2017). α -pyrrolidinophenones: a new wave of designer cathinones. Forensic Toxicol 35, 201-216. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11419-016-0353-6>

³²⁶ Información proporcionada a la Mesa de NSP por la Policía de Investigaciones de Chile (DISUQ).

2.2.2. Perfil Farmacológico

En cuanto a las vías de administración, las catinonas sintéticas son habitualmente consumidas por vía oral o inhalatoria (esnifada), aunque existen reportes ocasionales que indican que también podrían ser inyectadas por vía intravenosa³²⁷. Estas rutas de administración están asociadas a una presentación habitualmente sólida o líquida. Las dosis requeridas para la generación de efectos dependerán del tipo de catinona sintética, sin embargo, se sabe que en promedio éstas variarían entre 20 y 80 miligramos. Para vía oral, existiendo casos reportados donde la dosis alcanzó 125 miligramos. Para la ruta de administración inhalatoria, la dosis podría ser incluso de 5 miligramos³²⁸.

Los efectos que surgen del consumo de estas sustancias son comunes entre sí y responden a la acción que generan estas drogas sobre las concentraciones de los neurotransmisores dopamina, norepinefrina y serotonina. Por ejemplo, etcatinona ejerce su acción mediante el aumento de los neurotransmisores dopamina y norepinefrina, lo que explicaría los efectos estimulantes y la euforia que han sido asociados con esta sustancia³²⁹. Por su parte, α -pirrolidinopropiofenona (α -PPP) debido a su similitud con sustancias como el bupropión (actualmente controlado en Chile)³³⁰, también afectaría las concentraciones de dopamina y norepinefrina, actuando como un estimulante clásico del sistema nervioso central³³¹. Algo similar ocurriría con α -pirrolidinohexanofenona, la cual tendría acción sobre los mismos neurotransmisores que α -PPP, pero adicionalmente actuaría sobre la disponibilidad del neurotransmisor serotonina³³². Respecto a 4-CMC, también presentarían efectos similares a α -PPP por su afectación a los neurotransmisores dopamina, norepinefrina y serotonina³³³.

³²⁷ EMCDDA. Injection of synthetic cathinones. http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cathinones-injection_en

³²⁸ A. Camilleri, M. R. Johnston, M. Brennan, S. Davis, and D. G. E. Caldicott. (2010). "Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, α -phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone," *Forensic Sci. Int.*, vol. 197, no. 1–3, pp. 59–66.

³²⁹ Ibid.

³³⁰ Artículo N° 2 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior (2007)

³³¹ M. Valento and J. Lebin. (2017). "Emerging Drugs of Abuse: Synthetic Cannabinoids, Phenylethylamines (2C Drugs), and Synthetic Cathinones," *Clin. Pediatr. Emerg. Med.*, vol. 18, no. 3, pp. 203–211.

³³² WHO.(2019). Critical Review Report: α -PHP (α -Pyrrolidinohexanophenone) or PV-7. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_alphaPHP.PDF?ua=1

³³³ WHO.(2019).Critical Review Report: 4-CMC (4-Chloromethcathione). Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4-CMC.PDF?ua=1

Respecto a sus efectos adversos, también se consideran comunes para las catinonas sintéticas, por ejemplo: ansiedad, paranoia, pérdida de memoria. En casos de intoxicación aguda se ha observado: náuseas, dolor de cabeza, vértigo y amnesia a corto plazo e incluso, síndrome tóxico simpaticomimético (agitación, psicosis, taquicardia, hipertermia, hipertensión y convulsiones)³³⁴. Las manifestaciones de una intoxicación también podrían traducirse en una insuficiencia hepática aguda, falla renal aguda y aumento presión arterial. Además, su uso prolongado puede provocar tolerancia y dependencia³³⁵.

De manera adicional a los efectos tóxicos descritos, para la sustancia α -PHP se han reportado la ocurrencia de graves efectos psicológicos (pensamientos suicidas y psicosis) e incluso la muerte luego de su consumo³³⁶. Resultados similares se han observado luego de la administración de α -PPP, donde se ha descrito la ocurrencia de problemas cardiovasculares (paro cardíaco) luego de la aplicación intravenosa de la catinona sintética³³⁷.

Por su parte, para 4-CMC también se han reportado intoxicaciones graves con resultado de muerte. Por ejemplo, para el caso de 4-CMC se ha reportado la existencia de 6 muertes asociadas a su utilización, en casos de policonsumo y se ha detectado la presencia de una afectación psicológica traducida en comportamiento riesgoso³³⁸.

2.2.3. Control normativo

Como se ha señalado anteriormente, las catinonas sintéticas corresponden a uno de los grupos de NSP más conocidos a nivel mundial y sobre el cual se poseen mayores antecedentes respecto de las consecuencias tóxicas de su consumo. Por estas razones, las drogas consideradas dentro de esta categoría son continuamente analizadas para someterlas a control tanto nivel internacional, como en las legislaciones locales de cada país.

³³⁴ M. Valento and J. Lebin. (2017). "Emerging Drugs of Abuse: Synthetic Cannabinoids, Phenylethylamines (2C Drugs), and Synthetic Cathinones," Clin. Pediatr. Emerg. Med., vol. 18, no. 3, pp. 203–211.

³³⁵ A. Camilleri, M. R. Johnston, M. Brennan, S. Davis, and D. G. E. Caldicott. (2010). "Chemical analysis of four capsules containing the controlled substance analogues 4-methylmethcathinone, 2-fluoromethamphetamine, α -phthalimidopropiophenone and N-ethylcathinone," Forensic Sci. Int., vol. 197, no. 1–3, pp. 59–66.

³³⁶ WHO.(2019). Critical Review Report: alpha-PHP (α -Pyrrolidinohexanophenone) or PV-7. Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_alphaPHP.PDF?ua=1

³³⁷ Kate Sellors, Alison Jones and Betty Chan.(2014). Death due to intravenous use of α -pyrrolidinopentiophenone. Med J Aust 2014; 201 (10): 601-603. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/268232481_Death_due_to_intravenous_use_of_a-Pyrrolidinopentiophenone

³³⁸ WHO.(2019).Critical Review Report: 4-CMC (4-Chloromethcathione). Disponible en: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4-CMC.PDF?ua=1

En el caso de etcatinona, esta droga se encuentra regulada en diversos países, principalmente en Europa y Asia. Por ejemplo, el compuesto se encuentra bajo control en Dinamarca desde el año 2008, también en Polonia desde el año 2015 y en el Reino Unido, debido a su control genérico asociado a Psychoactive Substances Act, desde el año 2016. Por otro lado y junto a otras 26 catinonas sintéticas, la etcatinona está regulada en China desde el año 2015³³⁹. La sustancia también se encuentra controlada en Estados Unidos, debido a que se trata de un isómero posicional de mefedrona³⁴⁰.

Por otro lado, tanto α -pirrolidinopropiofenona (α -PPP) como α -pirrolidinohexanofenona (α -PHP) se encuentran bajo control genérico en el Reino Unido de acuerdo al *Psychoactive Substances Act* de 2016³⁴¹. A su vez, la α -PHP también se encuentra bajo control en los Estados Unidos, China, Suecia, Polonia e Italia³⁴².

Por su parte, 4-clorometcatinona (4-CMC) se encuentra bajo control en países como Alemania, Suecia, Hungría y China³⁴³.

Finalmente, tanto 4-CMC como α -PHP fueron sumadas al Convenio de Sustancias Psicotrópicas de 1971 en la reciente sesión de la Comisión de Estupefacentes de 2020³⁴⁴.

2.3. Alfa-Metilriptamina (AMT), 4-AcO-MET, MBZP y 4-FPP (Grupo de NSP: triptaminas y piperazinas)

Las drogas tratadas en esta sección, pertenecen a 2 grupos diferentes de nuevas sustancias psicoactivas. Específicamente, alfa-metilriptamina y 4-AcO-MET corresponden al grupo de las triptaminas sintéticas, mientras que MBZP y 4-FPP son parte de las denominadas piperazinas

³³⁹ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/83b02e73-4896-4ed5-944c-51a7646647aa>

³⁴⁰ Drug Enforcement Administration (DEA). Lists of: Scheduling Actions Controlled Substances Regulated Chemicals. Disponible en: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/orangebook.pdf>

³⁴¹ Gov UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2016/2/contents/enacted>

³⁴² WHO.(2019). Critical Review Report: alpha-PHP (α -Pyrrolidinohexanophenone) or PV-7. Disponible en:

https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_alphaPHP.PDF?ua=1

³⁴³ WHO.(2019).Critical Review Report: 4-CMC (4-Chloromethcathione). Disponible en:

https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Final_4-CMC.PDF?ua=1

³⁴⁴ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en:

<https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/165b82de-e7ef-4a92-8614-9f8ad4819083>

sintéticas. Ambos grupos, ya han sido tratados en estudios de años anteriores realizados por la Mesa de NSP ^{345,346, 347}.

Las triptaminas sintéticas corresponden a drogas alucinógenas, entendiendo como “alucinógenas” aquellas sustancias que luego del consumo generan una distorsión de los sentidos provocando una inadecuada interpretación de los estímulos externos³⁴⁸. Por su parte, las piperazinas sintéticas son reconocidas como sustancias que generan comúnmente estimulación, sin embargo, en ciertos casos estos efectos pueden ser acompañados (o incluso reemplazados) por efectos del tipo opioide en sus consumidores³⁴⁹.

La situación de las drogas sintéticas con efectos alucinógenos es relevante en Chile. Por ejemplo, la dietilamina del ácido lisérgico o LSD, una sustancia alucinógena prototípica, es habitualmente una de las drogas sintéticas mayormente incautadas en el país³⁵⁰. Concordantemente, a otras drogas de diseño normalmente encontradas en Chile, como lo son NBOMes y MDMA (éxtasis), también se le reconoce la capacidad de producir efectos alucinógenos en sus consumidores, aunque sus efectos principales sean de otro tipo, por ejemplo: estimulantes/entactógenos ^{351,352}. La Tabla N°04 muestra el año de la primera notificación de las sustancias estudiadas al programa Global Smart de UNODC.

³⁴⁵ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2015. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2016/03/Informe-N-1-Mesa-NSP-Septiembre-2015.pdf>

³⁴⁶ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2017. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2018/03/Informe-N-3-Mesa-NSP-2017.pdf>

³⁴⁷ Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) 2016. Disponible en: <https://www.interior.gob.cl/media/2018/03/Informe-N-2-Mesa-NSP-2016.pdf>

³⁴⁸ UNODC. Terminology and information on drugs (Third Edition). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Terminology_and_Information_on_Drugs-3rd_edition.pdf

³⁴⁹ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/8242b801-355c-4454-9fdc-ba4b7e7689d5>

³⁵⁰ Información proporcionada por Carabineros de Chile y la Policía de Investigaciones de Chile.

³⁵¹ Halberstadt AL. (2017). Pharmacology and Toxicology of N-Benzylphenethylamine ("NBOME") Hallucinogens. Curr Top Behav Neurosci. 2017;32:283-311. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28097528/>

³⁵² National Institute on Drug Abuse (NIH). Whats is MDMA. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/publications/researchreports/mdma-ecstasy-abuse/what-mdma>

Tabla N° 04. Año de la primera notificación de las sustancias estudiadas al programa Global Smart de UNODC.

| NSP | Año del primer reporte en Programa Global Smart | Ejemplo de país o territorio que notificó primeramente la sustancia |
|-----------|---|---|
| AMT | 2009 | Finlandia |
| 4-AcO-MET | 2009 | Finlandia |
| MBZP | 2009 | Reino Unido |
| 4-FPP | 2009 | Estados Unidos |

Fuente: Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas – EWA (UNODC)

Todas las sustancias tratadas en esta sección fueron reportadas inicialmente el año 2009 desde Europa. Adicionalmente, para el caso de la piperazina 4-FPP, ésta también fue notificada en aquella fecha desde Estados Unidos. Durante los últimos años, las cuatro drogas en cuestión continúan siendo detectadas y reportadas a Naciones Unidas por diversos países, lo que sugiere su resiliencia en el mercado de drogas ilícitas. Específicamente: 4-AcO-MET (desde Hungría y Austria), alfa-metiltryptamina (desde el Reino Unido), 4-FPP (desde Malasia) y MBZP (desde Canadá) todas fueron informadas por última vez el año 2019.

2.4. Alfa-metiltryptamina (AMT) y 4-acetoxi-metiletilettryptamina (4-ACO-MET). (Grupo de NSP: triptaminas)

Las sustancias catalogadas como triptaminas corresponden a un grupo de drogas con efectos alucinógenos y psicodélicos, que desde hace algunos años han venido incrementando sus incautaciones y notificaciones alrededor del mundo³⁵³. Esta situación se repite en Chile, donde de la totalidad de NSP detectadas entre los años 2015 y 2020, la mayoría (cerca de un 32%) este tipo de efectos y por lo mismo resulta de especial relevancia su evaluación.

³⁵³ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2017. Disponible en: <http://www.unodc.org/wdr2017/>

2.4.1. Perfil Químico

La estructura molecular de las triptaminas ha sido estudiada en cuanto a su influencia en la generación de efectos psicoactivos. En general, una NSP de este tipo presentará un anillo indol acompañado por una cadena alquílica y una amina terminal³⁵⁴. Las dos triptaminas estudiadas en esta sección (AMT y 4-ACO-MET) presentan una estructura química concordante a lo señalado y además, mantienen otras características estructurales que influirán en los efectos que generan en sus consumidores.

Para el caso de la triptamina AMT, su estructura presenta un anillo indol, una cadena alquílica de dos carbonos y una amina como elemento terminal. Como parte de la cadena alquílica se encuentra un carbono en la posición alfa. Este tipo de sustitución ha sido vinculada con un bloqueo del metabolismo enzimático sobre la molécula, dificultando su eliminación por el organismo. Consecuentemente, al retardar la eliminación desde el organismo se extiende el período de efectos en el consumidor³⁵⁵. Por otro lado, también se ha planteado que el tipo de estructura observada en AMT, específicamente la sustitución en el carbono α , influirá en la aparición de efectos estimulantes en los consumidores, los que se sumarán a las consecuencias alucinógenas esperadas³⁵⁶.

Por su parte, la 4-ACO-MET muestra modificaciones en dos sectores de la molécula. En primer lugar, en el anillo indol se observa la presencia de un radical del tipo acetoxi, el que ha sido sugerido como responsable de causar efectos similares a los de psilocina, una triptamina natural presente en “hongos alucinógenos” del tipo *psilocybe cubensis* y controlada en la legislación chilena³⁵⁷. Por otro lado, 4-ACO-MET también presenta una amina terciaria terminal, una conformación que ha sido asociada en triptaminas a la generación de efectos alucinógenos comparativamente mayores en sus consumidores, que otras triptaminas clásicas como el DMT³⁵⁸. En la Imagen 04 se puede apreciar la estructura molecular de triptamina, AMT y 4-Aco-MET.

³⁵⁴ Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F., & Romolo, F. S. (2015). Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current neuropharmacology*, 13(1), 26–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462041/>

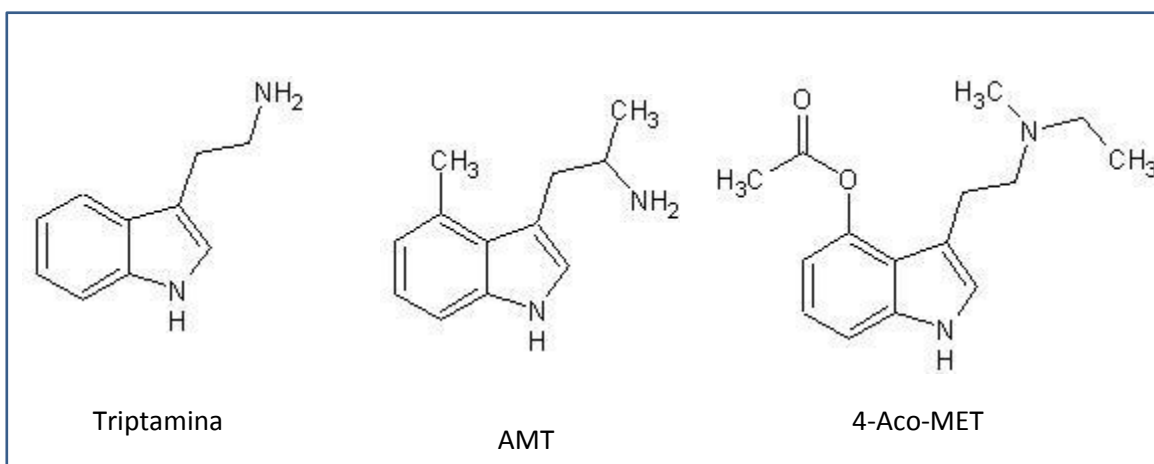
³⁵⁵ David E. Nichols. (2012). Structure–activity relationships of serotonin 5-HT2A agonists. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wmts.42>

³⁵⁶ Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F., & Romolo, F. S. (2015). Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current neuropharmacology*, 13(1), 26–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462041/>

³⁵⁷ Ibid.

³⁵⁸ David E. Nichols. (2012). Structure–activity relationships of serotonin 5-HT2A agonists. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wmts.42>

Imagen N° 04. Estructura molecular de triptamina, AMT y 4-Aco-MET



Fuente: desarrollo propio.

Con relación a su forma física, una revisión de los sitios en línea que comercializan tanto AMT como 4-ACO-MET sugiere que estas drogas se encuentran habitualmente como polvos cristalinos de color blanco en diversos tipos de envases.

Como sustancias químicas utilizadas para su fabricación, al tratarse de sustancias que contienen un núcleo indólico en su estructura, comenzar su fabricación o síntesis con indol adecuado como indol-3-carboxaldehído y 1-(3-indolil)-2-nitroprop-1-eno, pueden representar caminos óptimos. En cuanto a las sustancias químicas esenciales, diversas síntesis publicadas dan cuenta de la utilización de N,N-dimetilformamida, cloruro de fosforilo, nitroetano, acetato de amonio, hidruro de litio y aluminio, tetrahidrofurano y éter de petróleo. Además, se necesitan las siguientes sustancias químicas controladas (SQC): hidróxido de sodio, éter etílico, carbonato de potasio, acetato de etilo³⁵⁹.

2.4.2. Perfil Farmacológico

Respecto a las consecuencias de su consumo, la información disponible sugiere que AMT y 4-ACO-MET actúan como agentes alucinógenos típicos, es decir, sobre los receptores de serotonina del organismo. Por su parte, AMT también actuaría sobre receptores dopaminérgicos asociados a

³⁵⁹ Información proporcionada a la Mesa de NSP por la Policía de Investigaciones de Chile (DISUQ).

respuestas psicoactivas del tipo estimulante^{360,361}. Ambos mecanismos tendrían como consecuencia la afectación del juicio, la orientación, la memoria y las emociones en sus consumidores³⁶². Consecuentemente, los efectos buscados por los consumidores se relacionarían con los sistemas afectados, es decir: alteraciones en la percepción de la realidad, sensación de apego hacia otros, felicidad, ausencia de restricciones y empatía³⁶³.

Los efectos tóxicos descritos para las sustancias estudiadas son comunes a aquellos descritos para todas las drogas clasificadas como triptaminas, es decir: taquicardia, hipertensión, paranoia, hipertermia y convulsiones³⁶⁴. Concordantemente, dentro de la literatura disponible es posible encontrar casos donde AMT y 4-ACO-MET son vinculadas a la ocurrencia de fatalidades, principalmente, en situaciones de policonsumo de drogas. Por ejemplo, Bolan y cols. (2005) describen la intoxicación fatal de un joven por consumo concomitante de AMT y anfetaminas³⁶⁵. Asimismo, en informes realizados tanto por la Drug Enforcement Administration (DEA) como por el Comité de Expertos en Drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han descrito intoxicaciones fatales asociadas al consumo de ATM, donde además de esta sustancia, también estaría involucrado el consumo de: 3,4 metilenedioxipirovalerona, cocaína, anfetamina, catinonas sintéticas, MDMA (éxtasis) y cannabinoides sintéticos^{366,367}.

2.4.3. Control normativo

Las NSP estudiadas en esta sección, debido a sus potenciales efectos tóxicos sobre aquellos que las consumen, se encuentran reguladas en diversos países del mundo. Esto, principalmente mediante el mecanismo del control genérico, el cual está basado en la similitud estructural y de efectos que estas drogas presentan respecto a otras ya controladas. Por ejemplo, la sustancia 4-ACO-MET se

³⁶⁰ McCall, R. (1982). Neurophysiological effects of hallucinogens on serotonergic neuronal systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. vol.6, n°4, pp: 509-514. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0149763482900331>

³⁶¹ De Gregorio, D. (2016). The hallucinogen D-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT1A, D2 and TAAR1 receptors. *Pharmacology Research*. vol. 113, pp: 81–91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661816300809>

³⁶² Chan, R. y Mendelson, J. Hallucinogens. En: *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*. Chan, R. y Mendelson E. (Ed.). Academic Press: 2013

³⁶³ Liechti, ME. (2017). Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology Reviews*. vol. 42, n°11, pp: 2114-2127

³⁶⁴ Bateman, N., Jefferson, R., Thomas, S., Thompson, JP. y Vale, A (Editors). *Oxford Desk Reference: Toxicology*. Oxford University Press.

³⁶⁵ Boland DM, Andollo W, Hime GW, Hearn WL.(2005). Fatality due to acute alpha-methyltryptamine intoxication. *J Anal Toxicol*. 2005 Jul-Aug;29(5):394-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16105268/>

³⁶⁶ WHO.(2019). Expert peer review No.2 Alpha-methyltryptamine (AMT). Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_20_EPR_2.pdf?ua=1

³⁶⁷ Drug Enforcement Administration. (2020). ALPHA-METHYLTRYPTAMINE Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/amt.pdf

encuentra bajo control en el Reino Unido de acuerdo al Psychoactive Substances Act de 2016, una legislación que prohíbe de manera general a todas las NSP³⁶⁸. Por su parte, en Estados Unidos, al tratarse de una sustancia similar al 4-HO-DMT (psilocina), también se encuentra regulada bajo el “Controlled Substance Act”³⁶⁹.

Por otro lado, la droga AMT se encontraría bajo control en Australia al tratarse de una droga similar a la 5-MEO-AMT³⁷⁰. Por su parte, en China también se encuentra bajo control desde octubre del 2015, mientras que en Dinamarca la regulación sobre ella rige desde el año 2010. Otros países como Alemania, Austria, Hungría, Suecia, Eslovaquia, Eslovenia, Finlandia y Lituania mantienen mecanismos de control para esta sustancia³⁷¹.

2.5. Metilbencilpiperizina (MBZP) y 4-fluorofenilpiperazina (4-FPP) (Grupo de NSP: piperazinas)

Las nuevas sustancias psicoactivas catalogadas como piperazinas poseen una estructura básica repetitiva, esta corresponde una estructura cíclica de 4 carbonos y dos aminas opuestas. En este tipo de droga, la estructura básica descrita se presenta acompañada por diversos grupos funcionales, los que determinan la intensidad y el efecto que producirán en los consumidores³⁷². Es importante mencionar que el núcleo químico identificado en las drogas de esta sección también se encuentra presente en diversos productos farmacéuticos, muchos de ellos aún comercializados lícitamente, pero que no generan efectos psicoactivos. Ejemplos de los efectos terapéuticos por los cuales son comercializados corresponden a: antihelmínticos veterinarios, ansiolíticos y antipsicóticos de uso humano³⁷³.

³⁶⁸ Gov. UK. Misuse of Drugs Act 1971. Disponible en: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1971/38/schedule/2>

³⁶⁹ Drug Enforcement Administration. United States Code (USC) Controlled Substances Act Disponible en: <https://www.deadiversion.usdoj.gov/21cfr/21usc/812.htm>

³⁷⁰ Australian Government. Controlled substances. Disponible en: https://www.odc.gov.au/ws-lps-index?search_api_views_fulltext=&items_per_page=All

³⁷¹ WHO. (2014). Alpha-Methyltryptamine (AMT) Critical Review Report. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4_20_Review.pdf

³⁷² Harrold MW, Zavod RM. (2013). Basic Concepts in Medicinal Chemistry. American Society of Health-System Pharmacists.

³⁷³ M.T.Zanda, L.Fattore, (2017). Chapter 29 - Novel Psychoactive Substances: A New Behavioral and Mental Health Threat in Addictive Substances and Neurological Disease. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128053737000293>

2.5.1. Perfil Químico

Continuando con las piperazinas desde su rol como drogas de abuso, dos grandes categorías de son reconocidas: fenilpiperizinas y bencilpiperizinas. Ambas sustancias referidas en esta sección se clasifican en cada una de estas categorías, específicamente MBZP corresponde a una bencilpiperazina, mientras que 4-fluorofenilpiperazina es reconocida como una fenilpiperazina. Las diferencias estructurales que presentan ambas sustancias tendrán una relación directa con los efectos que este grupo de NSP genera. Por ejemplo, se ha estimado que un grupo fenilo, como en el caso de 4-FPP, cumplirá un importante rol preponderante en la generación de efectos de tipo adrenérgico, los que se traducen en consecuencias estimulantes en sus consumidores³⁷⁴. Por otro lado, la incorporación de un grupo halógeno en la molécula, como en el caso de 4- fluoro-fenilpiperazina, incrementaría la capacidad de las sustancia para alcanzar el sistema nervioso central, lo que tendría como consecuencia un aumento en los efectos hacia los consumidores³⁷⁵. En el mismo orden de ideas, es posible indicar que la existencia de un grupo metilo en MBZP también aumentaría su absorción y consecuentemente, la ocurrencia de efectos³⁷⁶.

Otro aspecto fundamental relacionado a las NSP se relaciona con las formas físicas en que ellas se presentan. Respecto a las dos piperazinas aquí evaluadas, estas son comercializadas habitualmente como cápsulas, comprimidos y en menor medida, como polvo³⁷⁷.

Como parte de las sustancias químicas utilizadas en su obtención es posible nombrar como precursores tanto bencilpiperazina para MBZP³⁷⁸ y clorhidrato de bis(2-cloroetil)amina para 4-FPP³⁷⁹. Por otro lado, en el rol de sustancias químicas esenciales fue posible identificar: cloruro de bencilo, ácido clorhídrico, acetona, éter etílico, hidróxido de sodio, sulfato de sodio anhidro, ácido clorhídrico, las cuales se encuentran bajo las normas que regulan las medidas de control para precursores químicos en el país. La Imagen 05 muestra la estructura molecular de bencilpiperazina, MBZP, fenilpiperazina y 4FPP.

³⁷⁴ Dadkar NK, Dadkar VN, Deliwala CV, Sheth UK. Structure activity relationship of disubstituted piperazine compounds (1976). J Postgrad Med. 1976 Apr;22(2):66-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964/>

³⁷⁵ Mendez L, Henriquez G, Sirimulla S, Narayan M. (2017). Looking Back, Looking Forward at Halogen Bonding in Drug Discovery. Molecules. 2017 Aug 24;22(9):1397. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837116/> doi: 10.3390/molecules22091397.

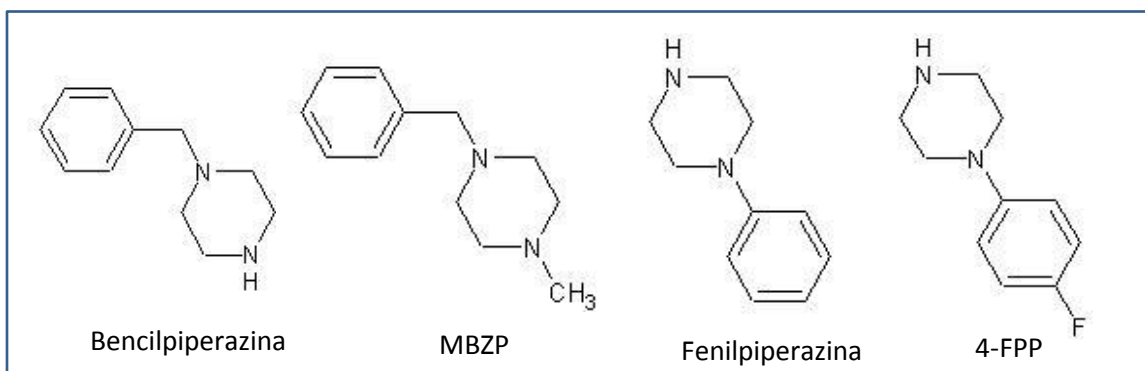
³⁷⁶ Sun S, Fu J. (2018) Methyl-containing pharmaceuticals: Methylation in drug design. Bioorg Med Chem Lett. 2018 Nov 1;28(20):3283-3289. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30243589/>

³⁷⁷ EMCDDA. BZP/piperazines drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/bzp>

³⁷⁸ United Nations. (2013). Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las piperazinas en los materiales incautados. Disponible en: <https://www.unodc.org/documents/scientific/Piperazines-S.pdf>

³⁷⁹ Martins, D. Analysis of new psychoactive substances: A contribution to forensic chemistry. Universidade do Porto, 2014.

Imagen N°05. Estructura molecular de bencilpiperazina, MBZP, fenilpiperazina y 4FPP



Fuente: desarrollo propio.

2.5.2. Perfil Farmacológico

En cuanto a su farmacología como drogas de abuso, las piperazinas poseen una acción estimulante sobre el sistema nervioso central (SNC) similar a aquella generada por las anfetaminas³⁸⁰. Sus efectos máximos se alcanzarían entre 30 minutos y 3 horas luego del consumo. Tanto MBZP como 4-FPP favorecerían la liberación e inhibiría la recaptación del neurotransmisor serotonina. También afectaría la disponibilidad de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina³⁸¹. Estos mecanismos de acción causan los efectos estimulantes reconocidos, aunque también se han descrito la aparición de efectos alucinógenos luego de un consumo en altas dosis³⁸². Específicamente, se ha descrito la ocurrencia de euforia, aumento del estado de alerta, verborrea, empatía, disminución del apetito e incremento del deseo sexual³⁸³. De cualquier forma, los efectos no serían siempre los mismos y existiría una amplia variabilidad cuando se consumen concomitantemente con otras sustancias como MDMA (éxtasis) y/o alcohol³⁸⁴.

³⁸⁰ M.T.Zanda, L.Fattore, (2017). Chapter 29 - Novel Psychoactive Substances: A New Behavioral and Mental Health Threat in Addictive Substances and Neurological Disease. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128053737000293>

³⁸¹ U. Antia, M. D. Tingle, and B. R. Russell. (2009) "Metabolic interactions with piperazine-based 'party pill' drugs," J. Pharm. Pharmacol., vol. 61, no. 7, pp. 877–882. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19589229/>

³⁸² UNODC Laboratory and Scientific Section Portals. Substance Groups-Piperazines. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/8242b801-355c-4454-9fdc-ba4b7e7689d5>.

³⁸³ E. Álvarez Martín, C. Álvarez Vara, J. Bobes García, B. Brime Beteta, E. Díez tejedor, M. Farré Albadalejo, J. Flores Cid, J. González Alonso, A. Luna Maldonado, A. Sánchez Máñez, M. Sanchis Fortea, R. Sendino Gómez, and M. Torrens Melich, Drogas Emergentes. Informes de la Comisión Clínica. Madrid, España, 2011.

³⁸⁴ H. H. Maurer, T. Kraemer, D. Springer, and R. F. Staack. (2004). Metabolism of Designer Drugs of the Amphetamine, Piperazine and Pyrrolidinophenone. Ther. Drug Monit., vol. 26, no. 2, pp. 127–131.

En cuanto a los efectos adversos descritos, en algunos casos estos tendrían una duración de hasta 24 horas³⁸⁵. Dentro de las consecuencias descritas luego del consumo de estas sustancias se encuentran: ansiedad, agitación, palpitaciones, vómitos y confusión mental³⁸⁶. También existen registros de eventos clínicos graves como: acidosis metabólica, hiponatremia, falla multiorgánica, síndrome serotoninérgico y convulsiones³⁸⁷. Adicionalmente, también existen reportes sobre casos fatales asociados al consumo de piperazinas, sin embargo, los casos citados siempre se dieron en el contexto de un policonsumo de sustancias, razón por la cual no se puede indicar a MBZP y 4-FPP como únicas responsables de las muertes. Por ejemplo, en un reporte de National Institute for Health and Welfare de Finlandia, titulado “Novel Psychoactive Substances in Postmortem Toxicology” se detalla un caso de fatalidad donde el consumo de MBZP fue identificado mediante la toma y análisis de muestras biológicas. Junto a MBZP también se identificaron BZP, m-CPP y el opioide sintético U-47700³⁸⁸.

2.5.3. Control normativo

Las nuevas drogas del tipo piperazina se encuentran controladas en diversos países. Por ejemplo, en Nueva Zelanda, la 4-FPP se encuentra regulada desde el año 2008 en su lista Clase C del New Zealand Misuse of Drugs Act 1975³⁸⁹. Por su parte, en el Reino Unido la sustancia se encuentra controlada en el Misuse of Drugs Act de 1971 (lista N°1), mientras que en Alemania también se encuentra regulada por la norma que regula las drogas de abuso^{390,391}. Por su parte, MBZP también se encuentra regulada en Nueva Zelanda, Reino Unido y Alemania.

Respecto a Chile, actualmente las sustancias estudiadas en esta sección no figuran en los listados de control del Reglamento de la Ley N° 20.000 del Ministerio del Interior (Decreto Supremo N° 867). Sin embargo, otros miembros de las piperazinas catalogadas como Nuevas Drogas

³⁸⁵ WHO. Pre-Review Report N-benzylpiperazine (BZP). Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/5.3aBZP_Pre-review.pdf?ua=1

³⁸⁶ Ibid.

³⁸⁷ Ibid.

³⁸⁸ Pirkko Kriikku. Novel psychoactive substances in postmortem toxicology. Disponible en:

http://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/3233/Kriikku_NPS%20in%20postmortem%20investigations.pdf

³⁸⁹ Peter. C. White. (2016). Crime Scene to Court Fourth Edition: The Essentials of Forensic Science.

³⁹⁰ Gov. UK. Home Office Circular 21 / 2009. Disponible en: <http://library.college.police.uk/docs/hocirc/ho-circ-2009-021-control-of-gbl.pdf>

³⁹¹ Ministerio Federal de la Justicia y Protección al Consumidor, Alemania. 2019. Anexo de sustancias psicoactivas y narcóticos. Disponible en: <https://www.gesetze-im-internet.de/npsg/anlage.html>.

Psicoactivas si se encuentran reguladas en Chile, específicamente: bencilpiperazina (BZP), trifluorometilfenilpiperazina (TFMPP) y clorofenilpiperazina (m-CPP)³⁹².

3. Dimetilamilamina y Dimetocaína (Grupo de NSP: otras sustancias)

Las 2 sustancias en esta sección son diferentes estructuralmente, pero generan efectos similares en sus consumidores. Tanto dimetilamilamina (DMAA) como dimetocaína son reconocidas como drogas del tipo estimulante^{393, 394}. De acuerdo con la revisión de sitios web donde promocionan la venta de ambas sustancias se puede observar que se presentarían físicamente como polvos de tonalidades blancas/amarillentas. Esta presentación permite que también sean comercializadas dentro de cápsulas³⁹⁵.

3.1. Dimetilamilamina (DMAA)

La DMAA es una sustancia que por algún tiempo pudo encontrarse en suplementos alimenticios, pero que actualmente su comercialización se encuentra restringida debido a los efectos estimulantes, incluso eufóricos, que producen en sus consumidores³⁹⁶.

³⁹² Decreto 1524 Modifica Decreto Nº 867, De 8 De Agosto De 2007, Del Ministerio Del Interior, Que Aprueba Reglamento De La Ley Nº 20.000, Que Sanciona El Tráfico Ilícito De Estupefacientes Y Sustancias Sicotrópicas. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1087103&idParte=9669328&idVersion=2016-01-30>

³⁹³ Paul Gee. (2012). Use of Recreational Drug 1,3-Dimethylethylamine (DMAA) Associated With Cerebral Hemorrhage. *Annals of emergency medicine*. 60(4):pp 431-43. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/224938521_Use_of_Recreational_Drug_13Dimethylethylamine_DMAA_Associated_With_Cerebral_Hemorrhage

³⁹⁴ Meyer MR, Lindauer C, Maurer HH.(2014). Dimethocaine, a synthetic cocaine derivative: studies on its in vitro metabolism catalyzed by P450s and NAT2. *Toxicol Lett*.10;225(1):139-46. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24309420/>

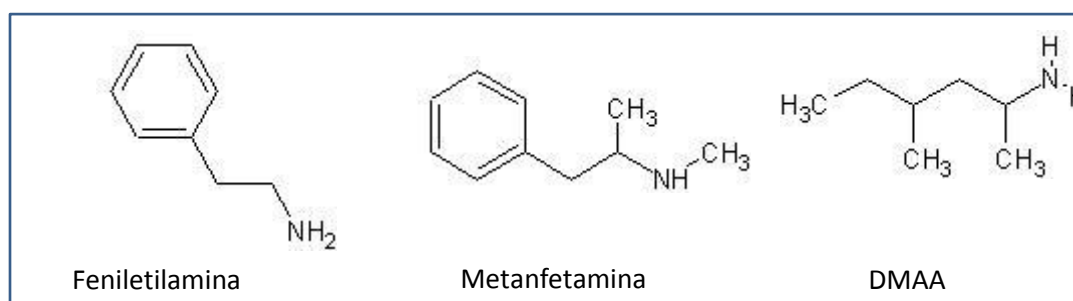
³⁹⁵ High Chemical Shop. Disponible en:<https://highchemicalshop.com/product/buy-dimethocaine/>

³⁹⁶ Fleming HL, Ranaivo PL, Simone PS. Analysis and Confirmation of 1,3-DMAA and 1,4-DMAA in Geranium Plants Using High Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometry at ng/g Concentrations. *Anal Chem Insights*. 2012;7:59-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225994/>.

3.1.1. Perfil Químico

Estructuralmente la DMAA presenta características similares a otras drogas estimulantes como lo son la anfetamina y la metanfetamina³⁹⁷. En parte, esta similitud está dada por la presencia de una amina alifática en su estructura, emulando a un grupo funcional feniletilamina. Esta semejanza es indicada como una de las razones de sus efectos estimulantes³⁹⁸. La Imagen 06 presenta la estructura molecular de feniletilamina, metanfetamina y DMAA.

Imagen N°06. Estructura molecular de feniletilamina, metanfetamina y DMAA



Fuente: desarrollo propio.

3.1.2. Perfil Farmacológico

En cuanto a sus efectos, tal como se había señalado anteriormente, las drogas tratadas en esta sección son predominantemente estimulantes. En el caso de la DMAA, ésta actuaría como agonista del sistema simpaticomimético, actuando por ejemplo como vasoconstrictor de conductos sanguíneos³⁹⁹. Además, tendría la capacidad de afectar directamente la concentración del neurotransmisor norepinefrina, favoreciendo su liberación o inhibiendo su recaptación, lo que explicaría su efecto estimulante⁴⁰⁰. Asimismo se han descrito: euforia, incremento de energía y concentración e incluso, se ha indicado un aumento en la productividad⁴⁰¹. En estudios preliminares se ha establecido que la DMAA ejerce una potencia vasopresora 3.5 veces más

³⁹⁷ Paul Gee. (2012). Use of Recreational Drug 1,3-Dimethylethylamine (DMAA) Associated With Cerebral Hemorrhage. *Annals of emergency medicine*. 60(4):pp 431-43. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/224938521_Use_of_Recreational_Drug_13Dimethylethylamine_DMAA_Associated_With_Cerebral_Hemorrhage

³⁹⁸ Shaun L. Greene (2013). Miscellaneous Compounds, in *Novel Psychoactive Substances*.

³⁹⁹ Dolan, S. B., & Gatch, M. B. (2015). Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. *Drug and alcohol dependence*, 146, 97–102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4272877/>

⁴⁰⁰ Dargan, P (Ed.) *Novel Psychoactive Substances*. London: Academic Press. 2013

⁴⁰¹ Ibid.

importante que epinefrina y que incluso sus efectos serían más prolongados⁴⁰². Por otro lado, como efectos adversos han sido descrito: dolores de cabeza, náuseas, vómitos, ataques de pánico, convulsiones y cardiomiopatías inducidas por estrés⁴⁰³.

Intoxicaciones graves e incluso letales también han sido asociadas al consumo de DMAA. Por ejemplo, un caso clínico publicado por Gee, Jackson y Easton (2010) describe la intoxicación grave de una persona de 21 años luego de consumir 2 cápsulas de DMAA. El paciente presentó una hemorragia cerebral, que luego de tratada tuvo consecuencias crónicas como la pérdida de la memoria a corto plazo, problemas de lenguaje y de coordinación⁴⁰⁴. Por su parte, Eliason y cols (2012) dan cuenta sobre la ocurrencia de 2 casos graves donde consumidores de esta sustancia, con fines de suplemento deportivo, colapsaron mientras practicaban deporte y que culminaron con la muerte de uno de ellos. En ambos casos se reportó la ausencia de actividad cardiovascular e hipertermia al momento del colapso. Para el evento que terminó en fatalidad se describe la ocurrencia de rabdomiolísis, falla renal, falla hepática y pancreatitis⁴⁰⁵.

3.1.3. Control normativo

Como consecuencia de su utilización basada como suplemento alimenticio y deportivo, la sustancia no se encuentra regulada bajo el concepto de droga en muchos países. Algunos ejemplos donde sí se encuentran bajo control son: Australia, donde su Ministerio de Salud ha prohibido su comercialización debido a sus efectos tóxicos y la falta de consecuencias beneficiosas conocidas⁴⁰⁶; y Reino Unido, debido al control genérico que ejercen mediante sobre las sustancias que ejercen efectos psicoactivos en los consumidores (Psychoactive Substances Act - 2016), también los mantiene bajo control en su territorio⁴⁰⁷.

⁴⁰² Dolan, S. B., & Gatch, M. B. (2015). Abuse liability of the dietary supplement dimethylamylamine. *Drug and alcohol dependence*, 146, 97–102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4272877/>

⁴⁰³ Cohen PA. (2012). DMAA as a Dietary Supplement Ingredient. *Arch Intern Med*.172(13):1038–1039. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/1157413>

⁴⁰⁴ Paul Gee, Suzanne Jackson, Josie Easton . (2010). Another bitter pill: a case of toxicity from DMAA party pills. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Frank_Frizelle2/publication/50227838_Cartwright_Inquiry_correspondence_in_the_NZMJ_Enough_is_enough/links/0fcfd50d20d9ac97b8000000.pdf#page=124

⁴⁰⁵ Eliason MJ, Eichner A, Cancio A, Bestervelt L, Adams BD, Deuster PA. (2012). Case reports: Death of active duty soldiers following ingestion of dietary supplements containing 1,3-dimethylamylamine (DMAA). *Mil Med*. 177(12):1455-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23397688/>

⁴⁰⁶ Australian Government. The TGA decision to ban DMAA. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/behind-news/tga-decision-ban-dmaa>

⁴⁰⁷ Gov UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/2016/2/contents/enacted>

En cuanto a Chile, esta sustancia no se encuentra regulada ni por el reglamento de la Ley N°20.000 ni por los Decretos Administrativos del Ministerio de Salud, números 404 y 405⁴⁰⁸.

3.2. Dimetocaína

Por su parte, la dimetocaína es catalogada como un derivado sintético de la cocaína, principalmente debido a la semejanza de los efectos que generan⁴⁰⁹. Como ocurre con un gran número de NSP, la dimetocaína fue inicialmente sintetizada por un laboratorio farmacéutico cerca del año 1930 y fue comercializada bajo el nombre de larocaína⁴¹⁰. Aproximadamente una década después dejó de ser comercializada lícitamente debido a los efectos psicoactivos y dependencia que generaba en quienes la empleaban⁴¹¹.

3.2.1. Perfil Químico

Desde la perspectiva de su estructura química, la dimetocaína corresponde a una arilamina y presenta un éster de ácido benzoico, una característica conformacional típica en las drogas estimulantes debido al rol que cumple como inhibidor en la recaptación de dopamina^{412,413}. Por otro lado, y contrariamente a lo que se pudiera esperar por su similitud de efectos, la sustancia no presenta un anillo tropano, una estructura típica de las drogas cocaínicas⁴¹⁴. La Imagen 07 muestra la estructura molecular de la dimetocaína.

⁴⁰⁸ Decreto N° 404. Ministerio de Salud. Reglamento De Estupefacientes. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=13057>

⁴⁰⁹ Meyer MR, Lindauer C, Maurer HH. 2014. Dimethocaine, a synthetic cocaine derivative: studies on its in vitro metabolism catalyzed by P450s and NAT2. Toxicology Letters. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24309420>

⁴¹⁰ Mayer LI. Larocaine, A New Anesthetic. Arch Ophthalmol. 1935;14(3):408 411. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/article-abstract/611767>

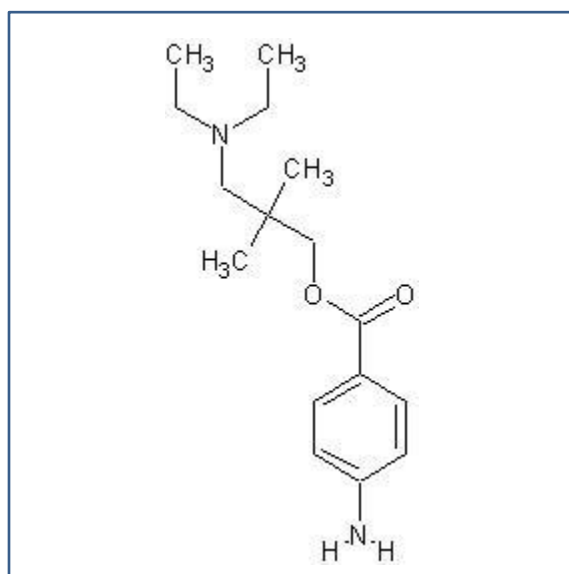
⁴¹¹ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013

⁴¹² Meyer MR, Lindauer C, Maurer HH. 2014. Dimethocaine, a synthetic cocaine derivative: studies on its in vitro metabolism catalyzed by P450s and NAT2. Toxicology Letters. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/24309420>

⁴¹³ Ibid.

⁴¹⁴ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013

Imagen N° 07. Estructura molecular de dimetocaína



Fuente: desarrollo propio.

3.2.2. Perfil Farmacológico

En cuanto a sus efectos, esta sustancia tendría un mecanismo de acción similar a la cocaína, pero con una menor potencia (casi el 50%)^{415, 416}. Su acción en el organismo también se relaciona con la afectación el circuito de recompensa asociado a los receptores dopaminérgicos, por lo cual no solo sus efectos serían similares a los de cocaína, sino también la capacidad de generar dependencia^{417,418}. Se ha estimado que una dosis de entre 10-40 mg de dimetocaína aumentaría significativamente la actividad del sistema locomotor y, por lo tanto, esta podría ser considerada una dosis efectiva para los consumidores⁴¹⁹.

⁴¹⁵ Johanson CE. (1980) The reinforcing properties of procaine, chlorprocaine and proparacaine in rhesus monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. Feb;67(2):189-94. doi: 10.1007/BF00431976. PMID: 6768094. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6768094/>

⁴¹⁶ Dargan, P (Ed.) *Novel Psychoactive Substances*. London: Academic Press. 2013

⁴¹⁷ Graham JH, Balster RL. 1993. Cocaine-like discriminative stimulus effects of procaine, dimethocaine and lidocaine in rats. *Psychopharmacology (Berl)*.;110(3):287-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7831421/>

⁴¹⁸ Adriana R. Rigon Reinaldo N. Takahashi (1996). Stimulant activities of dimethocaine in mice: reinforcing and anxiogenic effects *Psychopharmacology*. 127 : 323-327 Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF02806010>

⁴¹⁹ Ibid.

Dentro de los efectos descritos por los usuarios es posible encontrar: estimulación, alerta y concentración. Como efectos adversos se han descrito: hipertensión, taquicardia, dificultad para respirar, dificultad para orinar, náuseas y vómitos⁴²⁰.

En la actualidad no existirían reportes científicos que den cuenta sobre casos de intoxicación grave vinculadas al consumo de dimetocaína, sin embargo, existen antecedentes sobre *estudios in vitro* en modelos animales y reportes anecdóticos que permiten inferir los potenciales efectos dañinos del uso de la sustancia. Por ejemplo, estudios en ratas ha mostrado provocar daños en procesos cognitivos asociados al aprendizaje y la memoria⁴²¹. Adicionalmente, reportes desde Irlanda donde se indica que consumidores se inyectaron productos que declaraban contener dimetocaína sufrieron úlceras y abscesos en la zona de inyección, a los que se sumaba una constante incomodidad psicológica asociada⁴²².

3.2.3. Control normativo

La sustancia dimetocaína se encuentra controlada como droga de abuso en diversos lugares del mundo. Por ejemplo, es considerada como un estupefaciente en Argentina (artículo N° 77 del Código Penal)⁴²³. También se encuentra bajo control en la República de Moldavia (Law No.382-XIV) y en Australia (Drugs, Poisons and Controlled Substances Act 1981). A estos países se suma el control que surge en países con legislación genérica complementaria a los listados taxativos de drogas, por ejemplo, el Reino Unido mediante el “Psychoactive Substances Act (2016)”.

En Chile, la dimetocaína carece de control en la Ley N° 20.000, que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias psicotrópicas, por no encontrarse listada en el reglamento de la mencionada Ley, esto es, el Decreto Supremo N° 867 de 2007 del Ministerio del Interior. En cuanto al control administrativo, ninguna de las sustancias estudiadas figura en los listados sanitarios de Chile, esto es, Reglamento de Estupefacientes N° 404 y Reglamento de Productos Sicotrópicos N°405, ambos del año 1984 del Ministerio de Salud.

⁴²⁰ Guillaume Deslandes et.al. (2017). “Synthacaines”: A mosaic of substances for a wide range of effects, from a case. Toxicologie Analytique et Clinique. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/313777357_Synthacaines_A_mosaic_of_substances_for_a_wide_range_of_effects_from_a_case

⁴²¹ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013

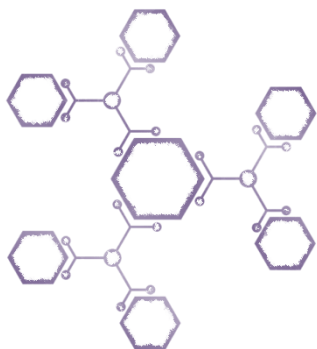
⁴²² Ibid.

⁴²³ Republica de Argentina. Decreto 560/2019. Estupefacientes: Disponible en: <https://www.mpf.gob.ar/procunarf/files/2019/09/Decreto-560-19-listado-de-estupefacientes-grupos-qu%C3%ADmicos.pdf>

4. Recomendación

Por los antecedentes contenidos en la presente sección del informe, se recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, las siguientes nuevas sustancias psicoactivas:

1. JWH-019
2. JWH-081
3. JWH-203
4. JWH-250
5. Alfa-pirrolidinopropiofenona
6. Etcatinona
7. 4-FPP
8. MBZP
9. 4-AcO-MET
10. Alfa-Metilriptamina
11. Dimetilamilamina
12. Dimetocaína



ANEXO I : OTRAS SUSTANCIAS DE INTERÉS NACIONAL

| | |
|----------|-----------------------|
| Tramadol | Nitrito de butilo |
| | Nitrito de isobutilo |
| | Nitrito de amilo |
| | Nitrito de isoamilo |
| | Nitrito de isopropilo |

1. Antecedentes

Si bien el medicamento tramadol y grupo de sustancias conocidos como *poppers*, no se ajustan a la definición de sustancias psicoactivas, si corresponden a compuestos con propiedades farmacológicas sobre los que se tienen antecedentes estarían siendo consumidos fuera de estrategias terapéuticas y con finalidades de abuso y recreativas. En particular, la propuesta de evaluación para tramadol se sustenta en la situación de los opioides alrededor del mundo y en los datos que muestra el Informe Mundial de Drogas del año 2018 (UNODC). Además de esto, su constante detección en procedimientos relacionados a la incautación de drogas y su presencia como adulterante en la composición de otras drogas de abuso, hacen necesario aumentar el control sobre la disponibilidad de esta sustancia. Por su parte, el detectado aumento en el consumo de *poppers* para efectos recreativos que se ha visto acompañado por un incremento en las incautaciones e incluso, detección de laboratorios clandestinos para fabricación casera, requiere la evaluación de sus medidas de control y la implementación de nuevas medidas que acompañen el resguardo sobre estas sustancias.

2. Tramadol

La sustancia tramadol corresponde a un opioide sintético utilizada alrededor del mundo por sus efectos terapéuticos, encontrándose, por ejemplo, en el paso N°2 de las guías de tratamiento recomendadas por la OMS para el alivio del dolor derivado del cáncer⁴²⁴. En Chile existen varias presentaciones y formas farmacéuticas con registro sanitario vigente otorgado por el Instituto de Salud Pública (ISP) para su venta bajo receta médica retenida, a saber: comprimidos, comprimidos recubiertos de liberación prolongada (LP), cápsulas de gránulos recubiertos LP, solución para gotas e inyectables. Algunas de estas presentaciones pueden estar combinadas con analgésicos no opiáceos como el diclofenaco y el paracetamol⁴²⁵.

⁴²⁴ WHO. The Role of Tramadol in Cancer Pain Management. Disponible en: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/RVijayan_tramadol_2of2.pdf?ua=1

⁴²⁵ Instituto de Salud Pública (ISP). Ministerio de Salud. Sistema de consulta de Productos Registrados. Disponible en: registrosanitario.ispch.gob.cl

Este compuesto, debido a sus efectos similares a otras sustancias opioides como la oxicodona, estaría siendo consumida abusivamente como droga⁴²⁶. Como parte de estos efectos se describen la aparición de euforia y posterior relajo derivado de la sedación⁴²⁷. Este tipo de utilización ha llevado a que tramadol sea considerado como una de las sustancias claves en la crisis actual de consumo de opioides, principalmente en América del Norte, participando tanto en la venta clandestina de medicamentos que contienen tramadol, como en la fabricación ilícita de preparados opioides fuera de toda regulación⁴²⁸.

En Chile existen antecedentes que sugieren concordancia con lo descrito anteriormente. Por ejemplo, tramadol se encuentra entre las sustancias mayormente incautadas en los decomisos de medicamentos que se intentan comercializar fuera de la cadena regulada para la venta de medicamentos. Asimismo, la sustancia estaría siendo utilizada como adulterante en la fabricación clandestina de otras sustancias consumidas de manera abusiva como lo son: ketamina y MDMA (éxtasis). Para este último caso, su presencia como adulterante habría crecido cerca de 7 veces durante el último año⁴²⁹.

Asimismo, los estudios realizados por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA) reflejan el consumo de este tipo de sustancias. Por ejemplo, el Primer Estudio De Drogas En Educación Superior, realizado en el año 2018, muestra una prevalencia de consumo para analgésicos sin receta (entre los que se encuentra tramadol) de un 5,8% (consumo durante último año)⁴³⁰. Asimismo el ofrecimiento de estas sustancias (analgésicos sin receta) durante el mismo período habría alcanzado un 7,8%⁴³¹. A su vez, en una encuesta realizada por la misma institución para identificar los efectos que la pandemia de COVID-19 está teniendo sobre los hábitos de consumo de la población, un 6,3% de los encuestados indicó consumir medicamentos sin receta médica (categoría donde se encuentra tramadol) al menos una

⁴²⁶ Abdel-Hamid IA, Andersson KE, Waldinger MD, Anis TH. Tramadol Abuse and Sexual Function. *Sex Med Rev*. 2016 Jul;4(3):235-246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871957/>

⁴²⁷ Peprah, P., Agyemang-Duah, W., Appiah-Brempong, E. et al. "With tramadol, I ride like a Jaguar": a qualitative study of motivations for non-medical purpose tramadol use among commercial vehicle operators in Kumasi, Ghana. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 15, 49 (2020). Disponible en: <https://substanceabusepolicy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13011-020-00292-4#citeas>

⁴²⁸ UNODC. Claves para entender la crisis mundial de los opioides Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_21_spanish_web.pdf

⁴²⁹ Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). ISP detecta variaciones en la presencia de adulterantes en decomisos de cocaína y otras drogas. Disponible en: <http://www.ispch.gov.cl/noticia/30242>

⁴³⁰ Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Primer Estudio De Drogas En Educación Superior. Disponible en: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2019/07/2019_05_23_PPT_Ed_SuperiorEstudiosOK.pdf

⁴³¹ Ibid.

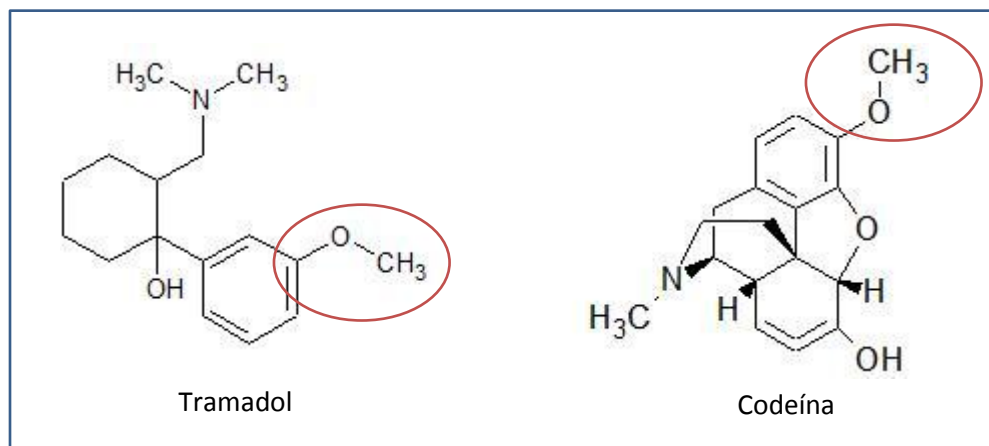
vez por día, mientras que cerca del 20% señaló consumir estas sustancias al menos una vez por semana⁴³².

Este tipo de antecedente ha sido considerado para incluir a tramadol, sin ser categorizada como una NSP, en una potencial actualización del Decreto Supremo N° 1.358 del Ministerio del Interior (2008).

2.1. Perfil Químico

Tramadol fue sintetizado en el año 1962 por el laboratorio Grunenthal GmbH, para el tratamiento del dolor, introduciéndose en el mercado en el año 1977 y desde aquella fecha se ha mantenido como una sustancia de primera línea en tratamiento del dolor⁴³³. Estructuralmente se describe como un análogo del tipo 4-fenil-piperidina de codeína, manteniendo una similitud estructural en la presencia de un grupo metoxi en su anillo aromático, por lo que se esperan efectos similares⁴³⁴. La Imagen 01 muestra la estructura molecular de tramadol y codeína.

Imagen 01. Estructura molecular de tramadol y codeína. Se marca una de las similitudes estructurales.



Fuente: desarrollo propio.

⁴³² SENDA. Encuesta online efectos del COVID-19 en el uso de alcohol y otras drogas en Chile. Disponible en: https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2020/07/ENCUESTA_SENDA_2020.pdf

⁴³³ Muna Subedi. (2019). An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. Biomedicine & Pharmacotherapy Vol. 111, March 2019, Pp. 443-451. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218373694>

⁴³⁴ Ibid.

Respecto a la similitud ilustrada en la figura 01, se ha señalado que estos grupos químicos sufren un proceso denominado o-desmetilación, parte del metabolismo del organismo para las sustancias que ingresan a él, que transforma a las moléculas en nuevos compuestos que presentan una gran afinidad por los receptores opioides del cuerpo humano, específicamente aquellos denominado μ (μ).

Sobre tramadol se ha señalado que presenta una potencia reducida si se compara con la morfina (cerca de 1:10) y que diversas modificaciones estructurales pueden llegar a alterar sus efectos⁴³⁵. Por ejemplo, si se incorpora un grupo fenilo en el nitrógeno de tramadol, aumenta sus efectos analgésicos. De la misma manera, si se modifica el grupo metoxi por un grupo hidróxilo, también aumentará los efectos analgésicos de tramadol⁴³⁶. Estos elementos dan cuenta de la relevancia de la estructura para los efectos que presenta y determina la potencialidad de la sustancia para desarrollar compuestos de efectos más potentes.

Sobre las sustancias que podrían ser utilizadas para su fabricación ilícita, es posible nombrar: ciclohexanona, un compuesto químico controlado en Chile y que se emplea como precursor para la síntesis de tramadol. Adicionalmente, también en la descripción de mecanismos de síntesis se distingue el uso de clorhidrato de dimetilamina, éter etílico y ácido clorhídrico⁴³⁷.

2.2. Perfil Farmacológico

Tramadol corresponde a un opioide sintético de características similares a otros opioides utilizados terapéuticamente como morfina y codeína. Usualmente es empleado como parte de los tratamientos sintomáticos del dolor, tanto leves como severos⁴³⁸.

Tal como se ha mencionado, la potencia analgésica de esta sustancia es menor que aquella de morfina, pero se prefiere por su mayor seguridad respecto a los efectos adversos de esta última⁴³⁹. Es considerando un agonista débil de los receptores del sistema opioide endógeno

⁴³⁵ WHO. The Role of Tramadol in Cancer Pain Management. Disponible en: https://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/RVijayan_tramadol_2of2.pdf?ua=1

⁴³⁶ Muna Subedi. (2019). An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. Biomedicine & Pharmacotherapy Vol. 111, March 2019, Pp. 443-451. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218373694>

⁴³⁷ Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, Yc M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. Biomed Pharmacother. 2019 Mar; 111:443-451. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30594783/>

⁴³⁸ International Narcotic Control Board (INCB). Tramadol, review of the global situation. Disponible en: https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert7_on_Control_of_Psychotropic_Substances_June_2018.pdf

⁴³⁹ Savadkoobi y Vesal (2019). The analgesic interaction of tramadol and morphine in rats: An isobolographic study. Vet Res Forum. 2019 Winter; 10(1): 31–36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522189/>

(específicamente μ), aunque también actúa como un inhibidor en la recaptación de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina, aumentando la concentración de estos y generando también efectos asociados a ellos, principalmente desde la perspectiva de los efectos adversos⁴⁴⁰. Si bien la afinidad de tramadol por los receptores del sistema opioide endógeno es menor si se compara con otras sustancias de las mismas características, se ha establecido que su metabolito es (al menos) 200 veces mayor en potencia que el propio tramadol⁴⁴¹.

Dentro de los efectos adversos comunes, en aquellos que emplean la sustancia en dosis indicadas terapéuticamente, son: náuseas, mareos, estreñimiento, vómitos, somnolencia y dolor de cabeza. Si bien los efectos son leves a moderados durante el tratamiento inicial, disminuyen durante el mantenimiento tratamiento, sin embargo, su uso prolongado requiere ajuste de dosis, lo que podría aumentar sus efectos adversos⁴⁴².

Para aquellos casos de consumo recreativo/abusivo, cuando las dosis son mayores que aquellas empleadas terapéuticamente y monitorizadas (incluso hasta de 500 mg), se presentan efectos adversos como depresión y coma del sistema nervioso central, taquicardia, colapso cardiovascular y convulsiones⁴⁴³. También se ha identificado la ocurrencia de dependencia y síndrome de abstinencia cuando la sustancia es empleada por periodos extensos de tiempo o cuando esta es consumida en concentraciones superiores a las recomendadas (como ocurre en el caso del consumo abusivo)⁴⁴⁴. Es más, un estudio realizado por Soyka y cols. (2004) concluyó que el abuso o la dependencia de analgésicos opiáceos como el tramadol podría ser más frecuente de lo que se había considerado y podría no estar limitado exclusivamente a pacientes con abuso de alcohol o poli sustancias⁴⁴⁵.

Un estudio realizado en Estados Unidos en la década del 90, revisó 126 casos de sobredosis por el uso de tramadol, donde los efectos identificados fueron concordantes a los antes descritos:

⁴⁴⁰ Williams et al. (2008). Chapter 14 - Postoperative Pain and Other Acute Pain Syndromes. En: Raj's Practical Management of Pain (Fourth Edition). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323041843500170>

⁴⁴¹ James S. Gaynor (2009). Other Drugs Used to Treat Pain. En: Handbook of Veterinary Pain Management (Second Edition).

⁴⁴² Langley (2010). Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. Current Medical Research & Opinion Vol. 26, Pp, 239–251. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK80100/>

⁴⁴³ WHO. (2014). Tramadol Update Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf

⁴⁴⁴ UNODC. Non-medical use of Synthetic Opioids Highlighting Tramadol. Disponible en: https://www.unodc.org/pdf/opioids-crisis/Egypt_Presentation_on_Non_Medical_Use_of_Synthetic_Opioids_IEGM_3-4_December_2018_Vienna.pdf

⁴⁴⁵ Soyka et al. (2004). Tramadol Use and Dependence in Chronic Noncancer Pain Patients. Psychiatric Hospital U. of Munich. Vol 37. Pp. 191-192. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15467978/>

toxicidad cardiovascular hasta toxicidad neurológica significativa, como letargo, náuseas, taquicardia, agitación, convulsiones, coma, hipertensión y depresión respiratoria⁴⁴⁶.

Si bien se ha señalado que la depresión respiratoria que ocurre generalmente con los opioides más potentes (p. ej. morfina, fentanilo) es menos frecuente que ocurra con tramadol, se ha sugerido que en concentraciones equipotentes con morfina, si fue capaz de producir depresión respiratoria, aunque de menor intensidad y por menos tiempo⁴⁴⁷.

Si bien se ha sugerido que las intoxicaciones por consumo abusivo de tramadol son menos recurrentes que con otros opioides, si ocurrirían sobre todo asociadas al consumo de grandes concentraciones y sinérgico con otras sustancias como alcohol⁴⁴⁸. En adición, si la sustancia es consumida concomitantemente con agentes serotoninérgicos se puede generar un efecto adverso, potencialmente fatal, denominado síndrome serotoninérgico^{449,450}.

2.3. Control normativo

La Organización Mundial de la Salud durante el año 2018 realizó un análisis crítico sobre la situación de tramadol en el mundo para determinar si recomendaba su incorporación a los listados de droga internacionales. Dicho reporte, reconoce el uso abusivo de la sustancia y los potenciales peligros que el consumo desregulado podría tener para la Salud Pública, sin embargo, no recomendó su incorporación a las Convenciones de Drogas⁴⁵¹.

En general, se trata de una sustancia no controlada desde la perspectiva de droga de abuso y en muchos países se mantiene regulada desde su perspectiva medicinal. Ejemplos de países donde se encuentra controlada corresponden a Bahrein, Mauricio, Australia, Irán, Suecia, Ucrania, China y el Reino Unido⁴⁵².

⁴⁴⁶ WHO. (2018). Critical Review Report: Tramadol Expert Committee on Drug Dependence Forty-first Meeting Geneva. Pp. 12-30.

⁴⁴⁷ Tramadol In Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition), 2016

⁴⁴⁸ WHO. (2014). Tramadol Update Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf

⁴⁴⁹ WHO. (2014). Tramadol Update Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf

⁴⁵⁰ Síndrome Serotoninérgico = El síndrome serotoninérgico es una condición clínica asociada al uso de medicamentos que promueven la neurotransmisión serotoninérgica. El conjunto de sus manifestaciones, mentales, autonómicas y neuromusculares, resulta de una sobre-estimulación de receptores de serotonina, centrales y periféricos. En: Síndrome serotoninérgico. Presentación de cuatro casos y revisión de la literatura (http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992008000300006)

⁴⁵¹ UNODC. Claves para entender la crisis mundial de los opioides Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_21_spanish_web.pdf

⁴⁵² WHO. (2014). Tramadol Update Review Report. Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf

En cuanto a Chile, esta sustancia no se encuentra regulada ni por el reglamento de la Ley N° 20.000, Decreto Supremo N° 867, ni por el decreto administrativo del Ministerio de Salud sobre Sustancias Estupefacientes, Decreto N° 404⁴⁵³.

3. *Poppers* (Nitrito de Amilo, Nitrito de Butilo y Nitrito de Isobutilo, Nitrito de isopropilo y Nitrito de isoamilo)

Las sustancias conocidas como *poppers*, corresponden a sustancias químicas, del tipo alquil nitritos, que son consumidas en la búsqueda efectos psicoactivos y estímulo del tipo sexual⁴⁵⁴. Sin embargo, su consumo como droga de abuso no es reciente y se considera viene desde hace décadas⁴⁵⁵.

El año 2013, en Chile fueron incautados *poppers* en conjunto con otras NSP (NBOMes)⁴⁵⁶, lo que puede dar cuenta de un uso concomitante con otras drogas. Su incautación se ha reiterado en el país, lo que releva potencialmente su actual consumo⁴⁵⁷.

En relación a la situación de estas sustancias en Chile, en el Estudio Nacional de Drogas en Población General del año 2016, desarrollado por el Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA), se ha identificado que la prevalencia de consumo para *poppers* corresponde a 0,37 % (consumo alguna vez en la vida) y un 0,13% (consumo durante el último año)⁴⁵⁸.

⁴⁵³ Ministerio de Salud de Chile. Decreto 404 Reglamento De Estupefacientes. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=13057>

⁴⁵⁴ Romanelli F, Smith KM, Thornton AC, Pomeroy C. Poppers: epidemiology and clinical management of inhaled nitrite abuse. *Pharmacotherapy*. 2004 Jan;24(1):69-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740789/>.

⁴⁵⁵ Davies, A. J., Borschmann, R., Kelly, S. P., Ramsey, J., Ferris, J., & Winstock, A. R. (2017). The prevalence of visual symptoms in poppers users: a global survey. *BMJ open ophthalmology*, 1(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5751859/>

⁴⁵⁶ La Tercera. Casos en tres ciudades marcan irrupción de droga 10 veces más potente que el LSD. Disponible en: <http://www.latercera.com/noticia/casos-en-tres-ciudades-marcan-irrupcion-de-droga-10-veces-mas-potente-que-el-lsd/>

⁴⁵⁷ Servicio Nacional de Aduanas (SNA). Aduanas incauta 249 frascos con "drogas del amor". Disponible en: <https://www.aduana.cl/aduanas-incauta-249-frascos-con-drogas-del-amor/aduana/2019-10-28/113052.html>

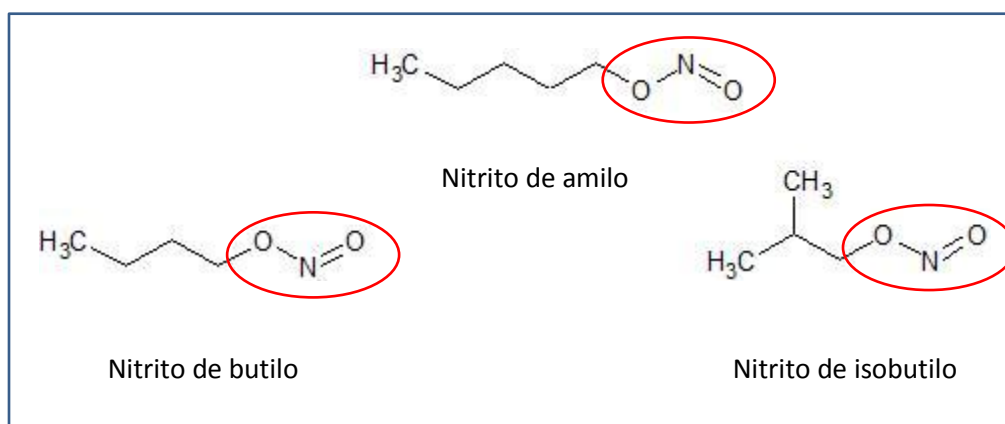
⁴⁵⁸ SENDA. Situación de las Drogas Sintéticas en Chile. Disponible en: <https://www.senda.gob.cl/wp-content/uploads/2019/10/Apuntes-septiembre.pdf>

3.1. Perfil Químico

Los nitritos de alquilo, o *poppers*, son sustancias volátiles utilizadas aproximadamente desde el siglo XIX como parte del tratamiento para condiciones cardiovasculares⁴⁵⁹. Actualmente, sus usos lícitos tendrían un alcance limitado, principalmente como antídoto para la intoxicación con cianuro⁴⁶⁰.

Estas sustancias corresponden a compuestos orgánicos de características volátiles, donde un grupo químico nitrito se encuentra unido mediante un enlace simple a una cadena de carbonos. En general, los 3 compuestos más reconocidos dentro de este grupo de drogas son: nitrito de amilo, nitrito de butilo y nitrito de isobutilo. Como puede observarse en la figura N° 02, las sustancias son muy similares entre sí y solo se diferencian por el número de carbonos presente en la estructura y por el arreglo espacial de la misma.

Imagen 02. Ejemplo de estructura molecular para los nitritos tratados. Se destaca la zona de similitud estructural



Fuente: desarrollo propio

La estructura química descrita es la responsable de que los *poppers* tengan los efectos buscados por sus consumidores. En particular, los nitritos descritos, luego de ser ingeridos por vía

⁴⁵⁹Drug Science. Alkyl Nitrites (poppers). Disponible en: <https://drugscience.org.uk/drug-information/alkyl-nitrites/>

⁴⁶⁰European Monitoring Center for Drugs and Drugs Addiction (EMCDDA). Volatile substances drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/volatile>.

inhalatoria, son “transformados” por el organismo humano en óxido nitroso (fórmula molecular NO)⁴⁶¹. Este óxido es el responsable de vasodilatar arterias, venas y arteriolas⁴⁶².

En cuanto a los insumos químicos que se han identificado en la preparación clandestina de los *poppers*, es posible distinguir el uso de ácido sulfúrico, nitrito de sodio y un alcohol adecuado. También pudo detectarse el uso de bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y sulfato de magnesio anhidro⁴⁶³. La imagen N°3 muestra material de laboratorio e insumos detectados en dependencias de preparación clandestina de *poppers* en Chile.

Imagen 03. Insumos y materiales para la preparación clandestina de *poppers*.



Fuente: Policía de Investigaciones de Chile (DISUQ), 2020

En cuanto a su forma física, en general estas sustancias se presentan como líquidos incoloros o levemente amarillentos, normalmente se presentan en pequeños frascos plásticos que los contienen⁴⁶⁴. Debido a su gran volatilidad, estos compuestos normalmente se consumen mediante inhalación.

⁴⁶¹ Pellegrino y Parisella. 2010. Nitrite as a physiological source of nitric oxide and a signalling molecule in the regulation of the cardiovascular system in both mammalian and non-mammalian vertebrates. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 5(2):91-6. 17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20408806/>

⁴⁶² Nossaman. (2010). The Reemergence of Nitrite as a Beneficial Agent in the Treatment of Ischemic Cardiovascular Diseases. *Asian J Exp Biol Sci*; 1(2): 451–459. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2955410/>

⁴⁶³ Grossi L. y Strazzari S. (1999). A New Synthesis of Alkyl Nitrites: The Reaction of Alkyl Alcohols with Nitric Oxide in Organic Solvents. *Journal of Organic Chemistry*. vol. 64, n° 22, pp: 8076-8079. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo982341p>

⁴⁶⁴ Cavanagh J.J., Smith T.Y. (2018) Inhalant (Alkyl Nitrites, Nitrous Oxide, Hydrocarbons) Intoxication AKA: Poppers. In: Nordstrom K., Wilson M. (eds) *Quick Guide to Psychiatric Emergencies*. Springer.

Imagen 04. *Poppers* en sus habituales envases de comercialización



Fuente: página web Servicio Nacional de Aduanas⁴⁶⁵

3.2. Perfil Farmacológico

Los nitrito de alquilo o *poppers* actúan como agonistas de los receptores de óxido nítrico y provocan breves estados de euforia, excitación e incremento en la sensación de afinidad hacia otros⁴⁶⁶. Fisiológicamente se genera una relajación de la musculatura lisa, vasodilatación e hipotensión⁴⁶⁷.

En cuanto a los efectos adversos asociados a estas sustancias, es necesario indicar que ellos mantienen una estrecha ventana terapéutica, en otras palabras, la diferencia entre las dosis requeridas para un efecto seguro y que pueda ser utilizado terapéuticamente, con aquellas que dañinas para sus consumidores, son muy bajas.

El consumo de estas sustancias se ha vinculado al desarrollo problemas cutáneos, alteraciones ópticas y pérdida transitoria de la visión (debido al aumento de presión intraocular), sinusitis, disnea y dolores de cabeza^{468,469}. Dentro de los efectos adversos más graves asociados al consumo

⁴⁶⁵ Servicio Nacional de Aduanas (SNA). Aduanas incauta 249 frascos con "drogas del amor". Disponible en: <https://www.aduana.cl/aduanas-incauta-249-frascos-con-drogas-del-amor/aduana/2019-10-28/113052.html>

⁴⁶⁶ Cavanagh J.J., Smith T.Y. (2018) Inhalant (Alkyl Nitrites, Nitrous Oxide, Hydrocarbons) Intoxication AKA: Poppers. In: Nordstrom K., Wilson M. (eds) Quick Guide to Psychiatric Emergencies. Springer.

⁴⁶⁷ Flores J. Farmacología Humana. 3 ed. Barcelona, España: Masson; 1997. p.685-696.

⁴⁶⁸ Romanelli F, Smith KM, Thornton AC, Pomeroy C. Poppers: epidemiology and clinical management of inhaled nitrite abuse. Pharmacotherapy. 2004 Jan;24(1):69-78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740789/>.

⁴⁶⁹ Adverse ophthalmic reaction in poppers users: case series of 'poppers maculopathy'. Eye (London), vol. 26, n° 11, pp: 1479-1486. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496104/>

de *poppers*, es posible nombrar la metahemoglobinemia⁴⁷⁰. En esta enfermedad, los glóbulos rojos de la sangre son capaces de transportar oxígeno, pero incapaces de liberar esta molécula a los tejidos que lo requieren.

3.3. Control normativo

Debido a su rol y al haber surgido como una sustancia de características terapéuticas, el control sobre los nitratos de alquilo estudiados es variado alrededor del mundo. Por ejemplo, de acuerdo al Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías, estas sustancias se encuentran bajo control en Suecia y Rumania⁴⁷¹. Por otro lado, recientemente en Australia se ha decidido no regular a estas sustancias como si se tratara de una droga de abuso⁴⁷². De la misma forma, estas sustancias no se encuentran controladas, por ejemplo, en el Reino Unido y en los Estados Unidos.

Los nitritos en cuestión no se encuentran bajo control a nivel internacional, consecuentemente no siendo considerados como drogas por los tratados internacionales.

4. Recomendación

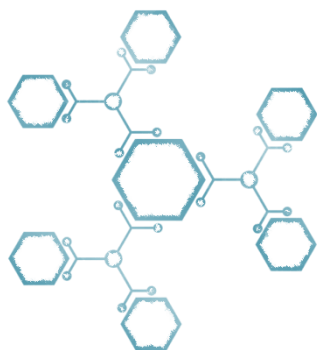
Por los antecedentes contenidos en la presente sección del informe, se recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 2° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior, las siguientes sustancias:

1. Tramadol
2. Nitrito de butilo
3. Nitrito de isobutilo
4. Nitrito de amilo
5. Nitrito de isoamilo
6. Nitrito de isopropilo

⁴⁷⁰ Hunter, L., Gorge, L., Dargan, P. I., & Wood, D. M. (2011). Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. *British journal of clinical pharmacology*, 72(1), 18–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3141183/>

⁴⁷¹ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Volatile substances drug profile. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/volatile_en#control

⁴⁷² The Guardian. Australia's decision not to ban poppers is a win for sensible drug policy, but the stigma remains. Disponible en: <https://www.theguardian.com/commentisfree/2019/jun/10/australias-decision-not-to-ban-poppers-is-a-win-for-sensible-drug-policy-but-the-stigma-remains>



ANEXO II: NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS Y SUS DIFERENTES MEDIDAS DE CONTROL ALREDEDOR DEL MUNDO.

El importante número de NSP aparecidas hasta la fecha, además de los diferentes países y regiones donde han sido notificadas, refleja el inmenso desafío que representa el control sobre estas sustancias. Esta dificultad se extiende al momento de identificar estrategias e implementar estrategias normativas singulares que permitan cumplir con este objetivo. Es relevante tener presente que las NSP corresponden un gran grupo de sustancias, que si bien se sabe producen efectos similares a drogas reguladas tanto nacionales como internacionalmente, no se encuentran bajo control y además, son comercializadas, entre otras razones, como reemplazo de aquellas drogas controladas.

Desde esta perspectiva, algunos organismos internacionales, como UNODC y la EMCDDA, han relevado los variados esfuerzos y estrategias que diferentes países han implementado para controlar el avance de las NSP^{473,474}. Asimismo, la Comisión de Estupeficientes en su sesión N° 59, sustentándose en estas diferentes realidades, recomendó intercambiar experiencias entre los países, con relación a la utilización de nuevas y existentes tipos de legislaciones para el control de estas nuevas drogas⁴⁷⁵.

La diversidad de NSP que han surgido a nivel mundial se refleja en la variedad de enfoques legales adoptados por los Estados miembros de Naciones Unidas para controlar estas nueva sustancias psicoactivas a nivel nacional. Por ejemplo, es posible notar que los países afectados por la presencia de un elevado número de NSP han recurrido a medidas genéricas, que van más allá del control de listados individuales, y que permitirían un intervalo de acción más amplio y preventivo, postergando la necesidad de individualizar cada sustancia aparecida en sus territorios y que desean sean sometidas a control.

Como parte de las estrategias normativas implementadas en diferentes países es posible indicar: procedimientos abreviados, leyes de protección a los consumidores, prohibiciones generales, controles temporales, controles análogos y controles genéricos⁴⁷⁶. Respecto a estos 3 últimos es posible ahondar:

- Controles temporales: aquellos que permiten introducir medidas de fiscalización provisionales a un determinado grupo de sustancias, esto para proteger la salud pública hasta disponer de suficiente evidencia para someterlas a un control de manera permanente o excluirlas de cualquier medida de control.

⁴⁷³ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Global Smart Update - Respuestas jurídicas a las NSP: múltiples enfoques aplicables a un problema complejo: Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2015_Vol.14_sp..pdf

⁴⁷⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). New psychoactive substances in Europe: legislation and prosecution — current challenges and solutions. Disponible en: https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eurojust/nps-legislation-and-prosecution_en

⁴⁷⁵ Commission on Narcotic Drugs. (2016). Fifty-ninth session. New psychoactive substances: overview of trends, challenges and legal approaches. Pp. 2-23. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_59/ECN72016_CRP2_V1601405_reissued.pdf

⁴⁷⁶ Ibid.

- Controles análogos: estas medidas se sustentan en el concepto de “similitud” con una droga ya sujeta a fiscalización. Esta semejanza se destaca a nivel químico (estructura) y sobre los efectos que genera. Este método permite controlar aquellas nuevas drogas que aparezca y que presenten una conformación estructural y efectos similares o superiores a las de una sustancia ya tipificada en el país.
- Controles genéricos: las medidas de control genérico prohíben grupos de sustancias. Esto a través de la definición una estructura molecular básica y todas las sustituciones sobre ellas que quedan contenidas en el control.

Respecto a esta última medida, es importante mencionar que algunos países de la región ya han comenzado a implementarla como un instrumento para fortalecer su control sobre las NSP y complementar los existentes listados taxativos de control. Como ejemplo de esta situación, es posible nombrar a países como: Argentina y Brasil^{477,478}.

En este contexto, las instituciones participantes en la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas han manifestado su interés y recomendación para estudiar los antecedentes y experiencias asociadas a la implementación de estas nuevas herramientas de control normativo, con la finalidad de evaluar una potencial implementación en nuestro país. Lo anterior, con la finalidad de potenciar los mecanismos de control sobre la oferta de estas nuevas drogas y evitar su asentamiento en nuestro país.

⁴⁷⁷ UNODC-EWA. Argentina: 134 NPS placed under national control and generic NPS legislation adopted. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/61bc0027-b2b4-40c0-ae57-e160104b6255>

⁴⁷⁸ UNODC-EWA. New generic legislation on synthetic cannabinoids approved. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/70877849-74ba-436a-8e26-bae9c871a1fd>