



**Ministerio
de SALUD**

DIVISION SUSTANCIAS CONTROLADAS

Nuevo enfoque regulatorio: grupos genéricos

Octubre, 2018

Autor: Alicia Plá, Humberto González.

Contenido

Introducción	2
Antecedentes.....	2
Clasificación de la NSP	3
Clasificación por estructura química.....	3
Clasificación por acción farmacológica	6
Respuestas jurídicas a nivel nacional	7
Listas de sustancias individuales.....	8
Fiscalización genérica –grupos estructurales.....	9
Leyes de análogos – similitud química.....	10
Marco Normativo.....	11
Clase estructural – Feniletilaminas	11
Clase estructural – Catinonas Sintéticas	13
Bibliografía.....	14

Introducción

Las drogas sintéticas psicoactivas consumidas ilícitamente se constituyen como uno de los problemas de drogas más graves en el mundo. Los estimulantes anfetamínicos ocupan el segundo lugar entre las drogas más consumidas globalmente, superando los niveles de consumo de opioides como la heroína o de alcaloides tropánico como la cocaína. Junto a estos estimulantes se encuentran las nuevas sustancias psicoactivas (NSP), que en los últimos años se han convertido en una preocupación a nivel mundial dado su uso en aumento, su variabilidad estructural y su variabilidad farmacológica. En la última década se ha observado un claro aumento en las interacciones entre los mercados tradicionales de drogas ilícitas y el nuevo mercado de la NSP. Para agosto del año 2015 la presencia de NSP había sido reportada en 96 países, con un mercado de rápido cambio entre unas y otras sustancias pertenecientes a este grupo. [1]

Las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) están proliferando a un ritmo sin precedentes comercializadas bajo el rotulo de “legal highs” o “euforizantes legales en español. Este aumento representa a la vez un riesgo para la salud pública y un desafío a las políticas de control de drogas a nivel nacional y global. Parte del riesgo a la salud de la población radica en que gran parte de estas sustancias presentan perfiles farmacocinéticos desconocidos e interacciones medicamentosas no reportadas. El uso de NSP a menudo se vincula con problemas de salud. En general, los efectos secundarios de las NSP van desde convulsiones a la agitación, agresión, psicosis aguda, así como un potencial desarrollo de dependencia. Los usuarios de NSP con frecuencia han sido hospitalizados con intoxicaciones graves. Los datos de seguridad sobre la toxicidad y potencial cancerígeno de muchas NSP no están disponibles o son muy limitados, y la información sobre los efectos adversos o riesgos a largo plazo no se conocen bien. La pureza y la composición de los productos que contienen NSP a menudo son desconocidas, lo que pone a los usuarios en alto riesgo, como lo demuestran las admisiones de emergencias hospitalarias y muertes, a veces como un resultado del poli-consumo de sustancias.

Las NSP pueden ser caracterizadas y clasificadas a través de sus propiedades farmacológicas o a través de sus características estructurales a nivel químico. Estas clasificaciones dan lugar a dos nuevas estrategias adoptadas en el control de las NSPs, las leyes de análogos y la fiscalización genérica respectivamente. [2]

Antecedentes

La aparición de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) es un fenómeno mundial. Estas sustancias, que pueden entrañar graves riesgos para la salud y la seguridad públicas, se siguen vendiendo en el mercado de las drogas sintéticas como alternativas “legales” a las drogas sometidas a fiscalización internacional. Las NSP, que a menudo se comercializan como “drogas de diseño”, “euforizantes legales”, “hierbas

euforizantes”, “productos químicos de investigación o intermedios”, “reactivos de laboratorio” y con frecuencia son calificadas como “no aptas para el consumo humano”, tratan de eludir las leyes internacionales y nacionales que tienen por objeto proteger la salud y la seguridad públicas. En numerosos países se ha producido la rápida aparición de un gran número de diferentes NSP. Algunas se venden abiertamente en establecimientos comerciales, otras se pueden encargar en línea y son entregadas libremente por los servicios postales.

En julio de 2015, 96 países y territorios habían informado sobre la presencia de más de 540 NSP, cantidad que supera considerablemente las 234 sustancias actualmente sometidas a fiscalización internacional en virtud de los tratados internacionales sobre drogas. En Europa se ha identificado la mayor variedad de NSP, seguida por América del Norte. No obstante, no hay homogeneidad en la aparición de los grupos de NSP en las diferentes regiones. Los cannabinoides sintéticos, el grupo más grande y dinámico de las NSP que representan el 34 por ciento del total de las NSP comunicadas en todo el mundo, constituye el grupo más numeroso en América del Norte, Asia, Europa y Oceanía, mientras que en el resto de América, las fenetilaminas representan el grupo más numeroso de las NSP con un 29 por ciento del total de sus reportes. Esta tendencia ha presentado cambios a lo largo de la años, como ejemplo, en Europa se notificaron 31 nuevas catinonas sintéticas durante el año 2014 siendo el grupo más numeroso de ese año, seguido de 30 cannabinoides sintéticos; tendencia que se encuentra invertida en la actualidad [2].

Clasificación de la NSP

Clasificación por estructura química

Aminoindanos

En la década de los setentas se reportó por primera vez a los aminoindanos como un grupo de compuestos con significativo efecto broncodilatador y analgésico [3]. Posteriormente estas sustancias comenzaron a ser comercializadas como empatógenos y entactógenos por su efecto similar a las drogas liberadoras de serotonina como las MDMA [4]. El 2-aminoindano (2-AI) es el prototipo de este grupo y es a su vez un análogo estructural de la anfetamina. La estructura del 2-AI puede ser modificada por medio de la sustitución en el anillo aromático con una variedad de grupos funcionales. También puede ser modificada por medio de la alquilación de la amina primaria o a través del agregado de puentes metilendioxi formando dioxolanos fusionados al anillo aromático. Algunos aminoindanos comercializados como NSP incluyen potentes liberadores selectivos de serotonina como el MDAI, el 5-IAI y el ETAI [5], estas sustancias fueron los aminoindanos más comúnmente reportados en Estados Unidos hasta mayo del año 2015. Ninguno de ellos se encuentra sujeto a fiscalización internacional. Los aminoindanos actúan predominantemente como estimulantes del sistema nervioso central mediando la acción de la dopamina, norepinefrina y serotonina de la misma forma que otras drogas tradicionales.

Fenciclidina y sus derivados

Este es un grupo de sustancias caracterizadas por su similitud estructural con la fenciclidina (PCP) y la ketamina, y se clasifican como arilcicloalquilaminas. Las primeras sustancias de este grupo aparecieron en Europa en 2010 como compuestos sintetizados con fines de investigación científica. Ese mismo año se identificaron en el mercado negro la 3-metoxieticlidina y la 4-metoxifenciclidina en Noruega, Rusia y el Reino Unido [6]. Los derivados de la PCP actúan predominantemente como estimulantes o disociativos. La acción estimulante está mediada por la acción de la dopamina, la norepinefrina y la serotonina, mientras que la acción disociativa está mediada por la modulación de efectos a nivel del receptor NMDA en el cerebro. Si bien el uso de la ketamina como anestésico se encuentra identificado como una droga esencial por la OMS, el uso no médico de esta sustancia y los derivados de la PCP es un problema que data de la década de los ochentas y está relacionado a efectos adversos severos en 32 países al año 2015 [7]. Entre estos efectos adversos podemos contar una amplia gama de efectos psicológicos/comportamentales, que van desde eventos neurológicos hasta comas profundos, y fisiológicos como la hipertensión y el edema del pulmón, que pueden deberse también al consumo simultáneo de otras sustancias [8][9].

Fenetilaminas

La mayor parte de las fenetilaminas actúan como estimulantes o alucinógenos. La acción estimulante está mediada por la acción de la dopamina, la norepinefrina y la serotonina, mientras que su carácter alucinógeno está mediado por la actividad específica a nivel de los receptores de serotonina. Las sustancias de este grupo imitan los efectos de otros alucinógenos tradicionales como el 2C-B, el LSD y la DMT, pero poseen una acción estimulante residual que los hace atractivos como drogas de abuso. Las fenetilaminas derivadas de la anfetamina, conocidas como la serie D, están reportadas como más potentes y pasibles de inducir vasoconstricción [10]. Otros efectos adversos relacionados a esta serie incluyen agitación, taquicardia, midriasis, alucinaciones, isquemia de los miembros, convulsiones, falla renal y hepática [11].

Piperazinas

Varias piperazinas han sido evaluadas por la industria farmacéutica como posibles agentes terapéuticos pero nunca alcanzaron el mercado [12]. Las piperazinas son comúnmente comercializadas como éxtasis incluyendo sustancias como la 1-bencilpiperazina (BZP), la 1-(3-clorofenil)piperazina (*m*CPP), la 1-(3-trifluorometilfenil)piperazina (TFMPP), la 1-bencil-4-metilpiperazina (MBZP), la 1-(4-fluorofenil) piperazina (*p*FPP) y la 1-ciclohexil-4-(1,2-difeniletíl) piperazina (MT-45). Pueden encontrarse como comprimidos, capsulas o polvos que se consumen por vía oral, intravenosa, inhalatoria o fumándose. La vasta mayoría de las piperazinas actúan como estimulantes a pesar de que algunas de ellas pueden actuar como opioides, como es el caso de la MT-45. Su carácter estimulante está mediado por la acción de la dopamina, la norepinefrina y la serotonina, mientras que aquellas que actúan como

opioides guardan habitualmente cierta similitud estructural con los opioides y pueden unirse a sus receptores causando una depresión del sistema nervioso central. Entre los efectos adversos de la piperazinas se encuentran reportados varios casos fatales donde se presentó consumo simultáneo de dos piperazinas [13][14].

Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides sintéticos son un grupo heterogéneo de sustancias que guardan un variado grado de similitud estructural con el THC y que suelen presentarse asperjados sobre materiales vegetales de diversos orígenes. Actualmente se reconocen tres grandes grupos de cannabinoides sintéticos, los cannabinoides clásicos son el grupo más antiguo, sintetizado por primera vez en 1988 con una estructura similar a la del THC y con la mayor potencia reportada de hasta 100 veces la del THC [15]. Por otro lado los cannabinoides no clásicos guardan menos similitud estructural con el THC y químicamente suelen ser ciclohexilfenoles o 3-arilciclohexanoles [16]. Finalmente los aminoalquilindoles son el tercer grupo de cannabinoides sintéticos y son los menos relacionados estructuralmente con el THC. El JWH-018 es el representante más conocido de este grupo con una potencia de 3 veces relativa a la del THC. Otro cannabinoides sintéticos han aparecido mas recientemente, pero su variabilidad estructural hace imposible clasificarlos dentro de una misma familia [17]. En cualquier caso, todos los cannabinoides sintéticos cuentan con la habilidad de unirse a los receptores cannabinoides a través de los cuales ejercen un efecto similar al del THC. Mientras los efectos secundarios del cannabis se encuentran bien documentados [18] los datos toxicológicos de los cannabinoides sintéticos son escasos, ya que al ser comercializados en concentraciones variables y habitualmente en compañía de otras sustancias no es posible establecer sus efectos específicos. A pesar de ello entre los problemas de salud relacionados al uso de cannabinoides sintéticos podemos encontrar problemas cardiovasculares y psicológicos [19] e incluso se cree que los metabolitos de estas sustancias podrían ser cancerígenos [20].

Catinonas sintéticas

Las catinonas sintéticas son beta-ceto fenetilaminas y son estructuralmente similares a la anfetamina y metanfetamina [21]. La catinona, el compuesto prototípico de este grupo, es el principal ingrediente activo de las hojas de la planta de khat (*catha edulis*). Algunas de las sustancias pertenecientes a este grupo se encuentran bajo control internacional, particularmente la catinona, la metcatinona, la catina y la pirovalerona están controladas bajo la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971. Estas sustancias aparecieron a mediados de la década del 2000 siendo la metilona la primera sustancia reportada al Centro de Monitoreo Europeo de Drogas y Adicción a la Drogas. Típicamente estas sustancias guardan similitud estructural con algún análogo de la anfetamina, y por tanto actúan como estimulantes del sistema nervioso central, acción mediada por la dopamina, norepinefrina y serotonina. Mucho del conocimiento sobre los efectos adversos de estas sustancias proviene de los reportes de consumidores y las observaciones clínicas de los mismos, entre ellas síntomas

cardiacos, psiquiátricos y neurológicos como la agitación y la sicosis severa [22]. Los estudios realizados en paciente bajo el efecto de la mefedrona, una conocida catinona sintética, demostraron su acción simpaticomimética con efectos adversos que incluyen la taquicardia y la hipertensión [23]. Otros efectos adversos severos asociados al uso de catinonas sintéticas incluyen falla renal, convulsiones, espasmos musculares, paranoia severa, ataques de pánico y problemas circulatorios [24].

Triptaminas

Estructuralmente las triptaminas reportadas como NPS son indolalquilaminas y comparten todas ellas la presencia de un heterociclo indólico. Mientras que algunos de estos compuestos son de ocurrencia natural y funcionan como neurotransmisores, la mayoría son alucinógenos sicoactivos que pueden ser encontrados en plantas [25,26]. Entre los compuestos más representativos de este grupo podemos encontrar a la triptamina y la psilocibina cuyo uso se volvió masivo en la década de 1950 mientras que sus análogos más modernos aparecieron en la década de 1990. Solo la dimetilriptamina, la N,N-dietilriptamina, la psilocina y la psilocibina se encuentran bajo control internacional, sin embargo otras han sido alcanzadas por el control nacional de algunos estados. Todas las triptaminas actúan predominantemente como alucinógenos, acción mediada por la interacción con los receptores serotoninérgicos. Los estudios toxicológicos sobre este grupo de sustancias son limitados, habiéndose reportado casos de agitación, estrés gastrointestinal, tensión muscular y rabdomiólisis como efectos adversos de su consumo [27].

Otras sustancias no relacionadas

Las sustancias incluidas en esta categoría poseen un grado de variabilidad estructural tal que no es posible catalogarlas en los grupos anteriormente mencionados. Adicionalmente sus efectos son muy variados y pudiendo encontrar dentro de esta categoría alucinógenos clásicos, opioides, hipnóticos, sedantes, y estimulantes, entre otros.

Clasificación por acción farmacológica

Opioides

Las nuevas sustancias sicoactivas opioides son un grupo químicamente diverso que incluye tanto drogas conocidas como derivados de las mismas. Todas estas sustancias son depresores del sistema nervioso central y tienen características estructurales variadas que permiten la unión a receptores opioides específicos produciendo efectos similares.

Estimulantes

Este grupo incluye a las fenetilaminas, las catinonas, los aminoindanos y las piperazinas entre otros, su característica común es la estimulación a nivel del sistema nervioso central a través de la acción de monoaminas endógenas como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. Estas sustancias imitan los efectos de otras drogas de

abuso clásicas como la cocaína, la anfetamina, la metanfetamina y el extasis, resultando en efectos estimulantes, entactógenos y alucinógenos.

Sedantes/Hipnóticos

Las sustancias de este grupo son depresores del sistema nervioso central con acción mediada por la activación de los receptores gabaérgicos en el cerebro, imitando los efectos de fármacos sicoactivos como las benzodiazepinas.

Psicodélicos

Este grupo de sustancias se presenta como un conjunto heterogéneo que abarca las triptaminas y las lisergamidas entre otros. Los psicodélicos estimulan neuronas con sinapsis serotoninérgicas produciendo nuevas conexiones entre neuronas que comúnmente no interactúan. Además de las alucinaciones estas sustancias pueden presentar una actividad estimulante residual.

Disociativos

Estas sustancias forman una clase de alucinógenos que modulan los efectos en el receptor NMDA en el cerebro produciendo la disociación de uno mismo y del ambiente. Este grupo incluye sustancias como la fenciclidina, la ketamina y sus derivados.

Agonistas de los receptores canabinoides

Como su nombre lo indica este conjunto de sustancias estructuralmente variables poseen actividad agonista en los receptores canabinoides conocidos y producen efectos similares a los del THC. Estos productos son comúnmente asperjados sobre material vegetal diverso que puede a su vez tener cierto carácter sicoactivo lo que dificulta la identificación de las intoxicaciones generadas por canabinoides sintéticos. [1]

Respuestas jurídicas a nivel nacional

La diversidad regional de la situación de las NSP se refleja también en la normativa a nivel nacional adoptada por diferentes estados para dar respuesta a problemáticas distintas. Las regiones como Europa y América del Norte que han comunicado la aparición de una gran variedad de NSP, han puesto en marcha múltiples enfoques legislativos. Los países que notifican un número elevado de NSP tienden a promulgar legislación que permita someter a fiscalización grupos completos de NSP. Muchos países han respondido a la aparición de las NSP aplicando o modificando su legislación vigente, mientras que otros han introducido instrumentos jurídicos nuevos e innovadores. A julio del año 2015 un 93% de los países examinados han modificado su lista actual de sustancias fiscalizadas para incluir sustancias específicas identificadas de forma inequívoca, este enfoque se denomina “listas de sustancias individuales”. Esto puede llevarse a cabo mediante los procesos legislativos ordinarios, mediante procedimientos rápidos o sometiendo provisionalmente las sustancias a fiscalización hasta que se disponga de más datos sobre los daños que causan y el uso que se hace de ellas pudiendo realizar una evaluación de los riesgos que acarrear. Las medidas de

fiscalización genéricas son otro enfoque ampliamente utilizado. En Europa, que es la región afectada por el mayor número de NSP según los datos comunicados a UNODC, un tercio de los países examinados han aplicado medidas de fiscalización genéricas para uno o varios grupos de estas sustancias. Para fiscalizar las NSP, algunos países han recurrido a la legislación vigente en materia de medicamentos, y a las disposiciones sobre análogos que figuran en sus marcos de lucha contra las drogas. Algunos de los países que han notificado la aparición de un gran número de NSP también han promulgado nueva legislación que incluye la prohibición general de distribuir NSP y la revisión de las definiciones que figuran en las leyes genéricas para fiscalizar grupos de NSP definidos químicamente. [2]

Listas de sustancias individuales

Siguiendo el modelo de los tratados de fiscalización internacional de drogas donde los estupeficientes, las sustancias sicotrópicas y los precursores figuran en las listas de manera individual, 93% de los países han aplicado este enfoque a las NSP y han añadido al menos una NSP a su lista de sustancias fiscalizadas. Las sustancias sometidas a fiscalización nacional a menudo se dividen en cuadros o listas que clasifican las sustancias en función de la valoración de su uso terapéutico, su potencial adictivo y su riesgo de generar dependencia.

Cada lista está sujeta a un sistema gradual de controles y restricciones. Las listas de sustancias individuales tienen la ventaja de que las sustancias se encuentran definidas de forma inequívoca. Sin embargo, una importante desventaja de este enfoque es que la inclusión de nuevas sustancias de manera individual en las listas puede convertirse en un proceso largo que no responde adecuadamente a la velocidad de aparición de las NSP.

A menudo los cambios en el alcance de la fiscalización nacional de sustancias son el resultado de un proceso basado en pruebas, en el que se evalúan y examinan los daños que puede causar la droga para determinar si se debería someter a fiscalización y en qué medida. No obstante, la escasez de datos científicos y de experiencia humana necesarios para evaluar los daños que implica el consumo de muchas NSP ha hecho que este proceso se vuelva en extremo complejo. La información sobre las intoxicaciones mortales y las observaciones clínicas de los pacientes intoxicados suelen estar empañadas por el policonsumo de drogas y la imposibilidad de identificar el contenido exacto de las sustancias que se han consumido. En general, este método ha sido adoptado por países donde con un número reducido de NSP identificadas. En América, excluyendo Canadá y Estados Unidos, 11 países y territorios han comunicado la aparición de NSP, 8 de los cuales informaron de menos de 20 sustancias de este tipo y ninguno notificó más de 40 entre 2008 y 2015 a UNODC. Seis de esos países han sometido a fiscalización NSP específicas, añadiéndolas a las listas existentes de drogas fiscalizadas donde se encuentran, entre otros, el MDMA y el LSD. [2]

Fiscalización genérica –grupos estructurales

En el plano mundial, 34% de los países examinados han complementado sus listas de sustancias individuales con legislación que permite la fiscalización simultánea de grupos de sustancias, lo que se conoce como fiscalización genérica. En la práctica, ese enfoque legislativo define determinadas variaciones de una estructura molecular básica que están sujetas a fiscalización. A diferencia de las listas en que cada sustancia está sujeta a fiscalización de manera individual, la legislación genérica permite a los países fiscalizar grandes grupos de sustancias que se encuentran en el mercado o sustancias que aún no han aparecido. La ventaja fundamental es el enfoque preventivo en el que se fiscalizan sustancias que entrañan riesgos para la salud de la sociedad y aun no son de una prevalencia suficiente para que se haya notificado su presencia por las vías habituales.

Teniendo en cuenta que pueden existir diversas variaciones de la estructura molecular básica de una sustancia fiscalizada, es preciso tomar en consideración todas las variaciones posibles al definir el grupo de fiscalización genérica. Es por tanto fundamental la definición rigurosa de grupos de compuestos con un núcleo estructural común. Siendo igual de importante asentar las excepciones que abarquen sustancias ya comprendidas en la legislación, medicamentos, y productos químicos o sustancias utilizados con fines de investigación.

Mientras que para moléculas pequeñas el planteamiento genérico parece factible dado que el número de variaciones posibles es limitado, las sustancias con una estructura molecular mucho mayor, como los cannabinoides sintéticos, son más problemáticas en este sentido. La legislación genérica como medio para fiscalizarlos ha resultado ser especialmente problemática, al surgir nuevas variaciones con frecuencia cuyo objeto es aparentemente eludir la legislación. El enfoque de la legislación genérica existe desde hace tiempo, pero muchos países han actualizado recientemente sus definiciones genéricas para someter a fiscalización determinados grupos de NSP. En el Reino Unido, donde en 1977 se introdujeron por primera vez medidas genéricas para fiscalizar las fenetilaminas de anillo sustituido y las triptaminas, se han revisado recientemente las definiciones genéricas de los cannabinoides sintéticos. Desde entonces, varios países han adoptado esta legislación, utilizando en ocasiones definiciones más amplias que abarcan un mayor número de compuestos.

Si bien la legislación genérica puede constituir un medio eficaz para abarcar un grupo amplio de sustancias, su adopción podría dar lugar a la inclusión de sustancias con escaso potencial adictivo entre las sustancias fiscalizadas dado que la similitud química no equivale necesariamente a la similitud farmacológica. Algunos compuestos nuevos utilizados para la investigación podrían ser sometidos a fiscalización de manera. Adicionalmente cuando las sustancias no se mencionan expresamente en la lista, es posible que una definición genérica solo sea descifrable por actores con conocimientos en el área química. [2]

Leyes de análogos – similitud química

De los países examinados, tan solo un 10% han complementado sus listas de sustancias fiscalizadas mediante leyes de análogos. De esta manera, se pueden someter a fiscalización sustancias sin referirse a ellas expresamente en la legislación, aludiendo al concepto de “similitud química” con una droga ya sujeta a fiscalización. Las leyes de análogos son mucho más amplias que la fiscalización genérica dado que abordan aspectos más generales que la similitud de la estructura química con un compuesto de origen.

A diferencia de las medidas de fiscalización genéricas, estas se aplican a sustancias concretas, en lugar de a grupos de sustancias. Por ejemplo, cuando en la legislación no se menciona expresamente una sustancia, pero esta tiene una estructura y un efecto en el sistema nervioso central similares a los de otra ya sujeta a fiscalización, puede considerarse un análogo de la sustancia fiscalizada y, por lo tanto, también se somete a fiscalización. No obstante, la definición de lo que se considera un análogo, la interpretación y la aplicabilidad del concepto y las sanciones relacionadas con el incumplimiento de una ley de análogos varían de un país a otro. En algunos países, además del requisito de la similitud química, se utilizan aspectos como la similitud farmacológica o la existencia de pruebas de que una sustancia se pretende vender para el consumo humano para indicar con claridad la definición de sustancias análogas.

Las leyes de análogos se aplican desde finales de la década de 1980 cuando Estados Unidos adoptó medidas de fiscalización de análogos para responder a la proliferación de las drogas sintéticas como los derivados del fentanilo, los análogos de la MDMA y la Anfetamina entre otras. La Ley de Lucha contra los Análogos de Sustancias Fiscalizadas de 1986, conocida como la “Ley de Análogos” se promulgó para fiscalizar sustancias que son “sustancialmente similares” a la estructura química o el efecto de otra sustancia ya sujeta a fiscalización. En su interpretación de esta ley, los tribunales de los Estados Unidos han determinado que deben cumplirse ambos requisitos, similitud de la estructura y del efecto farmacológico. En Europa, Luxemburgo ha aplicado medidas de fiscalización de análogos a los cannabinoides sintéticos, exclusivamente sobre la base de la actividad farmacológica, sin referencia alguna a la estructura química.

Las medidas de fiscalización de análogos pueden tener un efecto disuasorio sobre los fabricantes y los proveedores que no estén seguros si la sustancia que están fabricando o vendiendo se considera un análogo de una sustancia fiscalizada, en cuyo caso correrían el riesgo de ser procesados. Sin embargo, la aplicación de este método tiene sus limitaciones. Determinar si una sustancia es “sustancialmente similar” es complejo. Teniendo en cuenta que las medidas de fiscalización de análogos exigen una toma de decisiones caso por caso, el nivel de recursos necesarios para ello es considerable ya que se requiere el testimonio de expertos en química y farmacología en cada caso. Por otra parte, dada la escasez o ausencia de pruebas científicas sobre

las NSP, los expertos pueden tener dificultades para encontrar pruebas en las que fundamentar su decisión. Por consiguiente, las decisiones judiciales sobre la similitud de una sustancia pueden variar. [2]

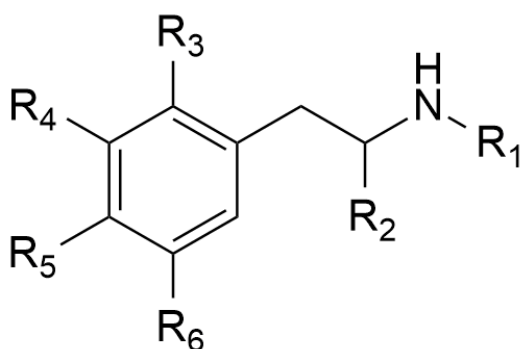
Marco Normativo

A través del Decreto 361/018 de 29 de Octubre de 2018, Uruguay incursiona en el uso de grupos genéricos como estrategia para contener la creciente aparición de nuevas sustancias psicoactivas con gran poder adictivo, pasibles de abuso y que no cuentan con información científica que avale su uso medico y posibles efectos a nivel toxicológico; todo lo que las constituye un riesgo para la salud de nuestra población.

La capacidad de definir familias de compuestos por medio de núcleos estructurales comunes con sustituyentes definidos, permite que se abarquen varias sustancias al mismo tiempo. Sin embargo, una característica aun más fuerte, es que permite incorporar a la legislación sustancias con efectos perjudiciales para la salud, antes de que estas hayan sido incautadas o notificadas por las autoridades, ya que la similitud en la estructura química es responsable, en medida no menor, de la acción farmacológica de muchas sustancias. La ventaja fundamental de este mecanismo legal, es el enfoque preventivo en el que se fiscalizan nuevas sustancias psicoactivas que entrañan riesgos para la salud de la sociedad. De esta forma, se puede hacer frente al creciente problema de las nuevas sustancias psicoactivas contemplando no solo aquellas sustancias que ya son un problema para la población, sino también otras estructuralmente similares que presentan un riesgo potencial.

Con el decreto antes mencionado se incorporan los grupos genéricos de sustancias con núcleos estructurales comunes a feniletilaminas y catinonas sintéticas en las Listas de Control Nacional, abriendo el camino a la inclusión futura de otras familias de NSP que hoy son un problema no solo regional sino a nivel mundial.

Clase estructural – Feniletilaminas



Dentro de esta clase de compuestos se reconocen los derivados de varias familias con núcleos estructurales fuertemente relacionados. Por un lado, encontramos un conjunto de sustancias extensamente caracterizadas y controladas por su efecto estimulante y psicoactivo, con exponentes como la anfetamina, la metilamfetamina y la MDMA. Pero también se pueden clasificar dentro de las feniletilaminas otros grupos de sustancias psicodélicas como la serie 2C y la serie D. Estas últimas incluyen algunas sustancias bien identificadas y caracterizadas, así como varias nuevas sustancias psicoactivas (NSP).

Sustituyente en posición R_1

Esta posición puede estar ocupada tanto por un átomo de hidrogeno, dando lugar a los derivados estructurales de la anfetamina, como por un sustituyente alquilo/arilo/alquilarilo, siendo de particular importancia el metilo ya que da lugar a los derivados estructurales de la metanfetamina.

Sustituyente en posición R_2

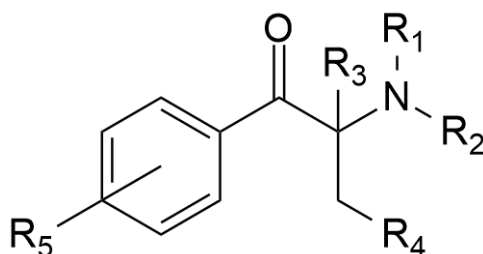
La posición R_2 puede estar ocupada por hidrogeno o cualquier sustituyente alquilo, siendo lo más común la presencia de un metilo.

Sustituyente en posiciones R_3 , R_4 , R_5 y R_6

En estas posiciones se puede encontrar una gran variedad de sustituyentes, y se despliega una complejidad estructural que puede incluso dar lugar a compuestos cíclicos fusionados. De esta forma se incluyen entonces sustituyentes alquilo, arilo, nitro, alcóxi, hidroxilo, haluros, alquilhaluros y tioalquilos. Entre ellos se destaca la presencia de alcóxidos en las posiciones R_3 a R_6 , siendo comunes los grupos metilalcóxi en las posiciones R_3 y R_6 simultáneamente dando lugar a las series 2C y D de psicodélicos. En estos casos este patrón de sustitución puede ir también acompañado de sustituyentes alquilo, alquilo, arilo, nitro, alcóxi, hidroxilo, haluros, alquilhaluros y tioalquilos, en las posiciones R_4 y R_5 . En algunos casos pueden incluso encontrarse anillos fusionados en estas posiciones.

Otra combinación bastante común implica la presencia de dos alcóxidos en las posiciones R_4 y R_5 , formando dioxolanos fusionados al anillo aromático. Esta es una característica estructural compartida por la anfetamina y la metanfetamina, así como por todos los derivados de ambas. Si bien en estos casos las posiciones R_3 y R_6 suelen estar ocupadas por átomos de hidrogeno, no se descarta la posibilidad de que puedan aparecer nuevos compuestos con sustituyentes en ellas.

Clase estructural – Catinonas Sintéticas



Las catinonas sintéticas son beta-ceto fenetilaminas y son estructuralmente similares a la anfetamina y metanfetamina. La catinona, el compuesto prototípico de este grupo, es el principal ingrediente activo de las hojas de la planta de khat (*catha edulis*). Algunas de las sustancias pertenecientes a este grupo se encuentran bajo control internacional, particularmente la catinona, la metcatinona, la catina y la pirovalerona están controladas bajo la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971. Típicamente estas sustancias guardan similitud estructural la anfetamina o alguno de sus análogos estructurales. En todos los casos la estructura química mínima de una catinona sintética incluye una feniletilamina con un carbonilo ubicado adyacente al anillo aromático y una cadena alquílica de al menos un carbono en posición alfa respecto al carbonilo.

Sustituyente en posición R₁

Esta posición puede estar ocupada por un átomo de hidrógeno, un sustituyente alquilo, arilo o alquilarilo. En ocasiones puede existir también un anillo incluyendo al átomo de nitrógeno y ocupando tanto esta posición como R₂, este tipo de sustitución da lugar a los análogos de la pirovalerona.

Sustituyente en posición R₂

La posición R₂ puede estar ocupada por un átomo de hidrógeno, un sustituyente alquilo, arilo o alquilarilo. En ocasiones puede existir también un anillo incluyendo al átomo de nitrógeno y ocupando tanto esta posición como R₁, este tipo de sustitución da lugar a los análogos de la pirovalerona.

Sustituyente en posición R₃

Esta posición puede ser ocupada por un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquílico. Actualmente solo existe una catinona sintética reportada con un sustituyente metílico en esta posición, la 4-metil- α -pirrolidino- α -metilpropiofenona.

Sustituyente en posición R₄

Esta posición puede ser ocupada por un átomo de hidrógeno o un sustituyente alquílico. La presencia de sustituyentes alquílicos en esta posición es típica tanto de la pirovalerona y sus derivados, así como de la butilona y la bufedrona.

Sustituyente en posición R₅

En esta posición se puede encontrar una gran variedad de sustituyentes que puede dar lugar a compuestos cíclicos fusionados entre otros. Se incluyen entonces entre los sustituyentes a los átomos de hidrógeno, y a los sustituyentes alquilo, arilo, alcóxi, hidroxilo, haluros y alquilhaluros. Se destaca la presencia de sustituyentes alquilo, alcóxi y haluro en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático, pudiendo dar lugar a dioxolanos fusionados al anillo, o incluso a sistemas aromáticos bicíclicos.

Bibliografía

- [1] UNODC, Sistema de Alerta Temprana - Nuevas Sustancias Sicoactivas, <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>
- [2] UNODC, Global Smart Update, Volumen 14, Setiembre 2015
- [3] M.P. Johnson, S.P. Frescas, R. Oberlender and D.E. Nichols, "Synthesis and pharmacological examination of 1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane and 5-methoxy-6-methyl-2-aminoindan: similarities to 3,4-(methylenedioxy)methamphetamine (MDMA)", *Journal of Medicinal Chemistry* 34 (1991): 1662-8.
- [4] A.P. Monte, D. Marona-Lewicka, N.V. Cozzi and D.E. Nichols, "Synthesis and pharmacological examination of benzofuran, indan, and tetralin analogs of 3,4-(methylenedioxy)amphetamine", *Journal of Medicinal Chemistry* 36 (1993): 3700-6.
- [5] P.D. Sainsbury, A.T. Kicman, R.P. Archer, L.A. King and R.A. Braithwaite "Aminoindanes - the next wave of 'legal highs'?", *Drug Testing and Analysis* 3 (2011): 479-482.
- [6] United Nations Office on Drugs and Crime, "UNODC questionnaire on new psychoactive substances", sometido por los Estados Miembros y una red de laboratorios de análisis de drogas 2012
- [7] World Drug Report 2017 (Publicación de Naciones Unidas, Sales No. E.17.XI.6)
- [8] Gorelick, D.A. and Balster, R.L., "Phencyclidine (PCP)", en F.E. Bloom & R.L. Kupfer (Eds.), "Psychopharmacology: The fourth generation of progress", Nueva York, 1995, 1767-76.
- [9] World Health Organization, "Ketamine (INN) Update Review Report", Item 6.1. de la Agenda del Comité de Expertos en Farmacodependencia. Reunión No. 37. Genova, 16 al 20 de Noviembre de 2015.
- [10] Hill, S. and Thomas S. H., "Clinical toxicology of newer recreational drugs", *Clinical Toxicology*, 2011, 49, 705-19

- [11] Wood, D.M., Looker, J.J., Shaikh, "Bromo-Dragonfly report", King's College of London, Institute of psychiatry, Psychonaut Web Mapping Research Group, London UK, 2009.
- [12] King, L.A and A.T. Kicman, "A brief history of new psychoactive substances", *Drug Testing Analysis* 3 (2011): 401-403.
- [13] Elliott, S., Smith, C., "Investigation of the first deaths in the UK involving the detection and quantitation of the piperazines BZP and 3-TFMPP", *Journal of Analytical Toxicology* 32 (2008): 172.
- [14] Elliott, S., "Current awareness of piperazines: pharmacology and toxicology", *Drug Testing and Analysis* 3 (2011): 430-8 .
- [15] Mechoulam, R., Lander, N., Breuer, A. and Zahalka, J. "Synthesis of the individual, pharmacologically distinct, enantiomers of a tetrahydrocannabinol derivative", *Tetrahedron: Asymmetry* 1.5 (1990): 315-18.
- [16] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), "*Synthetic cannabinoids in herbal products*", Vienna, 2011: 5.
- [17] Hudson, S. Ramsey, J. "The emergence and analysis of synthetic cannabinoids", *Drug Testing and Analysis* 3 (2011): 466–478.
- [18] Hall, W. and Solowij, N., "Adverse effects of cannabis" *Lancet* 352 (Nov 1998): 1611-6.
- [19] H. Müller, et. al., "Panic attack after spice abuse in patient with ADHD", *Pharmacopsychiatry* 43.4 (2010): 152-153; A. Mir, et. al., "Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2", *Journal of Pediatrics* 128.6 (2011): 1622-1627; S. Every-Palmer, "Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: an explorative study", *Drug and Alcohol Dependence* 117 (2011): 152-157.
- [20] C.Y. Lin, et.al., "Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: comparison with naphthalene and 1- Nitronaphthalene", *Toxicology* 260 (2009): 16-27.
- [21] Centro Europeo de Monitoreo de Drogas y Adicción a las Drogas (EMCDDA), "Synthetic cathinones".
- [22] J.M. Prosser, L.S. Nelson, "The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones", *The Journal of Medical Toxicology* 2012, 8(1): 33-42.
- [23] Dargan, P.I., Albert, S. and Wood, D.M., "Mephedrone use and associated adverse effects in school and college/university students before the UK legislation change", *Oxford Journal of Medicine* 103.10 (2010): 875-9.
- [24] Jennifer A. Gershman, Andrea D. Fass, "Synthetic Cathinones ('Bath Salts'): Legal and Health Care Challenges", *Pharmacy and Therapeutics* 2012, 37(10).
- [25] Collins, M., "Some new psychoactive substances: precursor chemicals and synthesis-driven end-products", *Drug Testing and Analysis* 3 (2011): 404-16.
- [26] Hoffmann, A., Heim. R., Brack, A. and Kobel, H., *Experientia* 14 (1958): 107-9; Hoffmann, A., et.al., "Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen", *Helvetica Chimica Acta* 42 (1959): 1557-72.

[27] Alatrash, G., Majhail, N.S. and Pile, J.C., "Rhabdomyolysis after ingestion of "Foxy," a hallucinogenic tryptamine derivative", *Mayo Clinic Proceedings* 81.4 (2006): 550-1.