

NUEVAS DROGAS DE DISEÑO PSICOACTIVAS (NPS) ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO

Palabras clave: drogas de diseño, NPS, cannabimiméticos de síntesis, catinonas, fenetilaminas, benzodiazepinas recreativas, misceláneas, GHB.
Key words: design drugs, NPS, synthetic cannabimimetics, cathinones, phenethylamines, recreational benzodiazepines, GHB.

*“El siglo más enfermo no es aquel que se apasiona por el error sino aquel para el que la verdad es indiferente”
RF Lamennais-Ensayo sobre la indiferencia.*

Luis A. Ferrari

Profesor de Toxicología Avanzada y Química Forense, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata y Profesor Titular de Toxicología y Química Forense III y IV en la Carrera de Criminalística, Facultad de Derecho y Ciencias Sociales, Universidad de Morón. Revisor de la Oficina para Drogas y Crimen (UNODC), Naciones Unidas.

E-mail: lferrari@biol.unlp.edu.ar

Desde comienzos del siglo, cuando la Oficina para Drogas y Crimen de Naciones Unidas (UNODC) informó la introducción de nuevos compuestos cannabimiméticos sintéticos, denominados “spice”, las Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) han devenido en una situación seria e internacionalmente compleja. Durante la última década el panorama mundial se agravó con la aparición continua de nuevos compuestos en el mercado de drogas recreativas. El informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Drogas (JIFE), de marzo de 2016, señaló 602 compuestos notificados por los estados miembros de las Naciones Unidas. En muchos países, tales compuestos rara vez se incluyen rápidamente en la legislación del control de drogas.

Estos compuestos son predominantemente derivados sintéticos y análogos de fármacos controlados ya existentes. La accesibilidad a la información disponible a través de internet ha promovido sitios web que comercializan drogas como “productos químicos de investigación”.

En el último lustro fueron introducidas al mercado de consumo, cientos de sustancias psicoactivas basadas en estructuras químicas primarias diversas (ej: feniletilamina, catinona, triptamina, piperazina, aminoindano, ciclohexilindoles, benzimidazoles).

Existen familias con numerosos componentes según el mecanismo que intentan mimetizar. Así, hacia comienzos de 2016, existen más de 230 compuestos sintéticos cannabimiméticos, con acción agonista sobre los receptores cannabinoides CB1 (eventualmente CB2), sea directa o indirectamente mediante modificación enzimática u otro mecanismo celular. Como veremos en la presente revisión, existen estructuras químicas básicas (“core”), con distintos núcleos, generando una larga familia de compuestos.

Las denominadas “catinonas” o “sales de baño” constituyen otra familia de NPS cuyo consumo se ha incrementado notablemente en EE.UU. La metilona, la etilona y la MDPV se encuentran hoy entre los estimulantes más utilizados, aunque van siendo desplazadas lentamente por catinonas de segunda generación. Hay noticias que en nuestro país, estos peligrosos compuestos han ingresado por diversos medios.

Las fenetilaminas o compuestos “2C”, son un grupo de drogas psicodislépticas entactógenas, que han provocado numerosas muertes en consumidores jóvenes. Las N-BOME o “Bomba” aparecieron hace aproximadamente tres años en nuestro hemisferio. Recientemente se incautaron miles de dosis de 2CB o Nexus, denominados equívocamente “cocaína rosa”. Estos peligrosos alucinógenos fueron incluidos en un reciente decreto de actualización del Listado de Sustancias Bajo Control en Argentina.

Poco tiempo atrás, apareció en el mercado de drogas, un variado número de benzodiazepinas llamadas “benzodiazepinas de diseño”, como el fenazepam, pyrazolam, diclazepam, etizolam, nifoxipam, entre otras. Algunas de ellas poseen alta potencia, inclusive entre 10 a 12 veces mayor que el diazepam. Estos psicotrópicos son, hoy día, objeto de uso recreacional casi exclusivamente. El consumo de estas sustancias trae aparejado serios problemas toxicológicos.

Otras drogas de diseño, que en la presente revisión clasificamos misceláneas, tal como GHB (gammahidroxibutirato) son utilizadas con fines recreacionales, en festivales de música electrónica y en episodios de sumisión química con el objeto de ataques sexuales.

La variedad y evolución de estos tipos de drogas han dado lugar a un desafío analítico continuo para la detección, identificación

y cuantificación en fluidos biológicos. Técnicas cromatográficas instrumentales, tales como HPLC-DAD, GC-MS, LC-MS, UPLC-MS-MS han proporcionado grandes ventajas, aunque subsiste la poca disponibilidad de estándares y el desconocimiento de los metabolitos que podrían generarse in vivo.

En esta revisión abordaremos distintos aspectos de cada familia de compuestos de diseño como su aparición, uso, características físicas y químicas, acción farmacológica, toxicológica, métodos de análisis en incautaciones y matrices biológicas, situación legal, conducta de los usuarios y abusadores consuetudinarios, investigación forense y clínica e incorporación de las NPS a los listados de sustancias bajo control nacional e internacional.

Since the beginning of the century, when the United Nations Office for Drugs and Crime (UNODC) reported the introduction of new synthetic cannabimimetic compounds, called "spice", the New Psychoactive Substances (NPS) have become a serious and complex situation internationally. During the last decade the global outlook worsened with the continuous emergence of new compounds on the market for recreational drugs. The report of the International Drug Control Board in March 2016 registered 602 compounds reported by member states of the United Nations. In many countries, such compounds rarely are quickly included in drug control legislation.

These compounds are predominantly synthetic derivatives and analogs of existing controlled drugs. Accessibility to information available through Internet has promoted websites where these drugs are commercialized as "research chemicals".

In the last five years, hundreds of psychoactive substances were introduced to the consumer market, based on various primary chemical structures (eg. phenylethylamine, cathinone, tryptamine, piperazine, aminoindane, cyclohexylindoles, benzimidazoles).

There are families with many components as the mechanism they try to mimic. Thus, by the beginning of 2016, there are over 230 cannabimimetic synthetic compounds with agonist action on cannabinoid receptors CB1 (and possibly CB2), either directly or indirectly by enzymatic modification or by other cellular mechanism. As we will see in this review, there are basic chemical structures ("core"), with different nuclei, generating a large family of compounds.

The so-called "cathinones" or "bath salts" are another family of NPS whose consumption has increased markedly in the US. Methylone, ethylone and MDPV are now among the most used stimulants, but they are slowly being displaced by second generation cathinones. There is information that in our country, these dangerous compounds have already entered by various means.

Phenethylamines or compounds "2C" are a group of psicodislépticos entantogénicos, which have caused numerous deaths among young consumers. The N-BOMe or "Bomb" appeared about three years ago in South America. Recently, thousands of doses of 2CB or Nexus, misleadingly called "pink cocaine" were seized. These dangerous hallucinogens were included in a recent presidential decree in Argentina.

Not long ago, a number of different benzodiazepines called "benzodiazepines design" appeared on the drug market, like phenazepam, pyrazolam, diclazepam, etizolam, nifoxipam, among others. Some of them have high power, including 10 to 12 times higher than diazepam. These psychotropic drugs are now the subject of recreational use almost exclusively. The use of these substances brings with it serious toxicological problems.

The variety and evolution of these types of drugs have led to a continuous analytical challenge for detection, identification and quantification in biological fluids. Chromatographic techniques like HPLC-DAD, GC-MS, LC-MS, UPLC-MS-MS have provided great advantages, but remains the limited availability of standards and the lack of metabolites that may be generated in vivo. This review covers various aspects of each family of compounds of design as its appearance, use, physical and chemical characteristics, pharmacological and toxicological action, methods of analysis in samples and biological matrices, legal status, user and customary abuser behavior, forensic and clinical research and the incorporation of the NPS to substances listed under national and international control.

■ 1. INTRODUCCIÓN.

1.1 HACIA UNA DEFINICIÓN CLARA Y CONSENSUADA.

Hoy día, y a pesar del impresionante avance de las ciencias farmacéuticas, químicas y neurológicas de la última década, es difícil establecer un criterio único para definir lo que en sí es una dro-

ga de diseño. Basta con incursionar por las grandes bibliotecas libres en internet, tal como Wikipedia, para percibir que la definición que hace del término resulta, al menos a *prima facie*, un tanto imprecisa.

Nos permitimos reproducir textualmente lo que en ella se consigna, dado que es de asiduo acceso por parte del público en general:

"Una droga de diseño o droga de síntesis describe aquel fármaco de síntesis artificial (o comercializado, si ya existía) de forma clandestina a fin de evitar las disposiciones existentes de las leyes sobre drogas, generalmente mediante la preparación de derivados o análogos de fármacos existentes mediante la modificación de su estructura química; menos comúnmente se refiere a la

búsqueda de drogas con estructuras químicas diferentes que producen efectos subjetivos similares a las drogas ilícitas, con efectos similares o más potentes, que generalmente se venden en el mercado gris, debido a la desregularización existente a este tipo de sustancias” (Wikipedia, 2015).

Ante todo, debe señalarse que toda droga de diseño utilizada con fines recreativos o adictivos no es un “fármaco”, es decir una sustancia de interés clínico, usada para la prevención, diagnóstico, tratamiento, mitigación o cura de enfermedades (FDA, 2015).

La confusión surge, cuando se repara en el origen de estos compuestos. En efecto, muchos provienen de ensayos efectuados, lícitamente, por investigadores de la industria farmacéutica que buscan nuevos “fármacos” para el tratamiento de diversas dolencias o enfermedades.

Al sintetizar una multitud de estructuras, con variantes químicas, éstas son tamizadas quedando así un conjunto potencialmente útil de otros que no lo son. Aun así, aquellas estructuras potenciales, quedan en camino al descarte debido a inconvenientes técnicos o de posibles efectos secundarios o nocivos, que justifican su exclusión de la investigación farmacológica más avanzada. Asimismo, éstas van demostrando dicho potencial, a través de ensayos de afinidad por receptores del sistema nervioso central o bien por modificación de reacciones bioquímicas en la célula nerviosa para lograr la eficacia que se persigue.

Las narco organizaciones han lanzado al mercado toda una línea abundante de sustancias (inclusive aquellas desechadas por la industria lícita por ineficaces) de diseño. Existe una desconcertante temeridad

y escaso conocimiento por parte de estos grupos a la hora de escoger los ejemplares químicos más activos, con nula comprensión sobre su toxicidad y el peligro que entrañan para la vida.

Los primeros compuestos en aparecer en el mercado clandestino, a principios del siglo XXI fueron los cannabimiméticos de síntesis, en los que algunos ejemplares activan directamente los receptores cannabinoides específicos CB1 y eventualmente CB2, y otros inhiben enzimas que median reacciones químicas, anulando su acción y produciendo en consecuencia una activación de esos receptores en forma indirecta (ejemplo: URB447, URB937, inhibidores de la degradación de la anandamida (sustancia endógena que actúa sobre dichos receptores) generando toxicidad por elevación de la concentración del endocannabinoide).

Inclusive, la Oficina de las Naciones Unidas para Drogas y Crimen (UNODC) ha definido a las NPS como aquellas drogas no listadas en las convenciones de los años 1961 para drogas narcóticas y 1971 para psicotrópicos. Mostrando así que muchas de estas sustancias no son nuevas en el contexto del tiempo sino del uso indebido que se hace de ellas en la actualidad. En efecto gran cantidad de estas drogas de diseño fueron sintetizadas y abordadas por científicos de la industria lícita una o varias décadas atrás.

Podríamos entonces replantear la definición de “drogas de diseño”, en el contexto de su uso indebido, como: *“aquellos compuestos no naturales, sintetizados en laboratorios, de estructura muy diversa y no regulada en sus inicios, de limitado o nulo potencial terapéutico, administrados en el hombre para modificar el funcionamiento normal de*

receptores celulares específicos y centrales, ya sea por acción directa en los mismos o por modificación de reacciones bioquímicas indirectas que propicien su activación, con el fin de obtener psicoestimulación extraordinaria con modificación en la percepción de la realidad, produciendo cambios de conducta o comportamiento y estados emocionales atípicos” (definición del autor)

1.2 ÚLTIMOS INFORMES SOBRE EL AUMENTO ALARMANTE DE NUEVAS DROGAS DE DISEÑO.

Durante el mes de marzo de 2016 la JIFE, dependiente de la Oficina para Drogas y Crimen de Naciones Unidas (UNODC), emitió un informe sobre el aumento dramático y sin precedente de nuevas drogas de diseño lanzadas al mercado de consumidores.

En 2013, el número de drogas de diseño reportadas a la UNODC aumentaba un 41%, respecto de dos años anteriores a 348, mientras que el número de países que informaran su detección ascendía a 90.

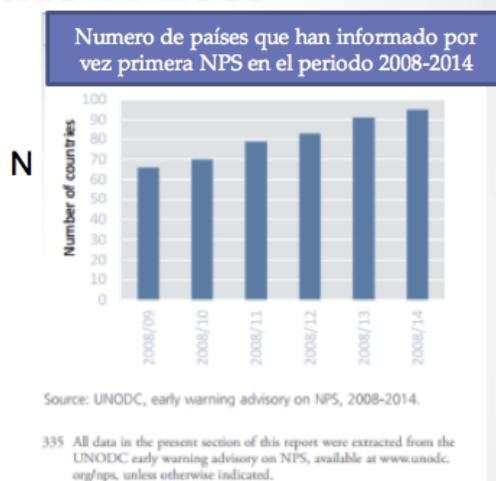
A la fecha de la elaboración de esta contribución, marzo de 2016, el número de nuevas sustancias psicoactivas de diseño (NPS) alcanzaban a 602 con más de 95 países afectados. Sin embargo, continúan apareciendo nuevas estructuras mes a mes, evidenciando una globalización del problema, cuyas consecuencias son imprevisibles (UNODC, 2013, 2014, 2015; JIFE, 2016).

Comercializadas como “drogas legales” o “drogas de diseño” y vendidas abiertamente, incluso en internet, están superando los esfuerzos para imponer un control internacional. Los delincuentes se apresuraron a entrar en este lucrativo mercado. Como no están sujetas a controles,

NPS en número desde 2009

- NPS 2009: 166 (65 países)
- NPS 2013: 348 (90 países)
- NPS 2015: 602* (>95 países)

• * JIFE informe Anual , Marzo 2016.



A comienzo de 2015 las NPS más habituales:

39% Cannabimiméticos de síntesis

18% Fenetilaminas

15% catinonas sintéticas

Figura 1: Evolución de las NPS de distinta estructuras químicas y número de países que informaron por primera vez incautaciones en su territorio.

resulta fácil ingresarlas a los países, inclusive declarándolas con nombre de insumos químicos habituales en numerosas industrias (Ferrari, 2012). Además, dado que la toxicidad de la mayoría no ha sido hasta hoy ensayada, su potencial de daño es mucho mayor que el de algunas drogas tradicionales.

1.3 NUEVOS ENFOQUES SOBRE LA PROBLEMÁTICA DE LAS DROGAS DE DISEÑO

Aquí cabe la reflexión para quienes argumentan que la penalización de drogas es en sí misma un motivo que propicia una mayor comercialización y consumo. Paradójicamente, se comprueba que el uso y abuso de estas drogas de diseño "legales", no

sujetas a control en sus inicios, se incrementan en forma continua y alarmante en todo el mundo.

Un aspecto que aporta mayor dramatismo a la problemática es que un abanico amplio de estas drogas se vienen utilizando en ataques sexuales, es decir como "sumisión química", como lo ha denominado el profesor español Manuel Repetto (Repetto, 2007).

Las víctimas son expuestas a sustancias que producen pérdida temporal de la memoria o de la noción espacio-tiempo, quedando sujetas pasivamente al perpetrador o agresor sexual, no reteniendo posteriormente recuerdo alguno del evento, como ha sucedido por ejemplo

con casos de violaciones utilizando GHB (gammahidroxibutirato).

1.4 COMO OPERAN LOS TRAFICANTES DE DROGAS DE DISEÑO

La propagación de una droga de diseño puede pensarse como una serie cíclica de acontecimientos, según lo señala la UNODC:

- Síntesis de una sustancia química que se sugiere podría actuar de manera similar a una sustancia controlada.
- El producto químico se comercializa entonces como una alternativa "legal" a una droga ilícita o como una "droga de investigación química".

mica, no apta para consumo humano”.

- Un pequeño número de usuarios que experimentan con la droga, informa sus experiencias a través de internet: blogs, foros, videos. Si los resultados son positivos, cada vez más personas hacen uso de la misma, ganando así popularidad.
- Cuando las leyes se actualizan, y esta nueva droga es incluida en la lista de “drogas ilegales” el ciclo comienza nuevamente. Este tipo de drogas genera un nuevo problema para controlar su venta y distribución, debido a que se trata

de sustancias modificadas químicamente que difieren en estructura de aquellas que están catalogadas como “sustancias ilegales”, dificultando su identificación (UNODC, 2014).

■ 2. CLASIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS DROGAS DE DISEÑO.

2.a. Drogas que imitan la acción de los cannabinoides de la Marihuana (cannabimiméticos de diseño).

Desde hace cinco años se han incrementado en forma alarmante y sin precedentes respecto de otro tipo de drogas objeto de uso indebido.

Solo basta con observar los in-

formes internacionales respecto de los nuevos cannabimiméticos aparecidos en el mercado europeo durante varios períodos: 11 nuevos en 2010, 23 en 2011, 30 en 2012, 29 en 2013, 30 en el año 2014, más de 30 hasta 2016, lo que suma unos 230 nuevos cannabimiméticos en el último lustro (EMCDDA, 2015; JIFE, 2016). En Japón, se han incluido 858 cannabimiméticos de síntesis dentro de sus listas de sustancias bajo control (Uchiyama y col, 2015).

La mayoría detenta un nombre constituido por letras y números. En algunos, el nombre proviene del científico que las sintetizó por primera vez y el número corresponde a la variante o modificación estructural propuesta para diferenciarlas de otros congéneres. Así, JWH proviene

Cannabimiméticos de síntesis al 2015

AM-694	JWH-018 Chloropentyl analog	JWH-251
AM-1220	JWH-018 6-Methoxyindole analog	JWH-302
AM-1241	JWH-018 1-Methylhexyl homolog	JWH-307
AM-1248	JWH-019	JWH-398
AM-2201	JWH-020	RCS-4
AM-2233	JWH-022	RCS-8 & 4Methoxy
CB-13	JWH-072	UR-144
CB-25	JWH-073	URB-447
CB-52	JWH-073 3-Methylbutyl homolog	URB-597
CP47,497 (C7 analog)	JWH-081	URB-602
CP47,497 (C8 analog)	JWH-098	URB-754
CP55,940	JWH-122	URB-937
HU-210/HU-211	JWH-133	WIN48,098
HU-308	JWH-147	(WIN55,212-2
HU-331	JWH-175	WIN55,212-3
JP-104	JWH-200	XLR-11
JTE-907	JWH-201	APICA, ADBICA,
JWH-007	JWH-203	MIPERAPIM,
JWH-015	JWH-210	MN 24, STS 135,
JWH-018	JWH-250	MDMB-CHMICA.
		PB 22; 5F PB 22;

Figura 2: Algunos cannabimiméticos de síntesis informados al 2015 (Isenschmid, 2014; mod. Ferrari, 2015).

de las iniciales del nombre y apellido del investigador que lo obtuvo, JW Huffman. Otras designan grupos musicales, como el recientemente descubierto APICA, denominado AKB-48, nombre de una banda pop musical japonesa, constituida por 48 jóvenes mujeres.

El término *cannabimimético*, parecería a priori más ajustado a la naturaleza de estos compuestos, ya que no comparten la estructura básica, psicoactiva, del cannabis (Ferrari, 2013). El término *cannabinoides* estaría más en línea con aquellos compuestos sintéticos que poseen el núcleo químico principal o "core" benzopiránico (ej. Hu) típicos de THC (tetrahidrocannabinol) o CBD (cannabidiol). Además, alguno de estos "miméticos" ni siquiera actúan directamente sobre los receptores cannabinoides CB1 o CB2 sino que proceden inhibiendo enzimas o sistemas bioquímicos endógenos que afectan los receptores cannabinoides o bien producen aumentos de concentración de endocannabinoides (v.g anandamida), lo que a su vez se traduce en un incremento de la actividad del receptor CB1 y por ende de sus efectos psicoactivos.

La situación internacional resulta dramática, según la opinión de la mayoría de los investigadores más prestigiosos en el tema, no sólo por la continua mutación de los activos agregados en las preparaciones ilícitas sino también por la muy escasa información toxicológica a corto y largo plazo. Muchas de estas sustancias no poseen datos de su constante de afinidad al receptor (K_i) y otras tantas difieren ostensiblemente en su K_i según las publicaciones. Por otro lado, una situación no menos inquietante son los episodios de intoxicación aguda que generaron en varios consumidores, inclusive no consuetudinarios. Existen varios informes que dan cuenta de episodios

de psicosis aguda e inclusive infartos en adolescentes sin patología cardíaca previa (Mir y col, 2011).

2.a.1. Toxicidad. Signos y síntomas.

Uno de los mayores problemas de estas sustancias es la escasa información disponible, especialmente su cinética y dinámica en el organismo humano y su toxicidad.

Uno de los pocos estudios disponibles, efectuado sobre individuos controlados en la Universidad de Missouri, Estados Unidos, fue realizado con la mezcla de hierbas K2, que contiene la droga JWH018. Los autores informan pérdida de balance y coordinación motora, aumento del pulso y la presión sanguínea (Huestis, 2014).

Los efectos fisiológicos y psicológicos comienzan a los diez minutos con un pico a los 30 minutos. Los usuarios manifestaron experimentar un efecto similar o mayor al del fumado de cannabis. Sin embargo, se han notificado muchos casos de intoxicación con síntomas severos.

Un informe alarmante fue publicado el 7 de Noviembre de 2011 por el equipo del Dr. Colin Kane, cardiólogo pediátrico del UT Southwestern & Children's Medical Center en Dallas (EE.UU.) respecto de tres casos de intoxicación en adolescentes de 16 años que habían consumido la mezcla de hierbas K2 (Kane, 2011). En ellos describieron:

- Dolor torácico - Infarto de miocardio
- Convulsiones
- Ataques de ansiedad
- Aumento de la frecuencia cardíaca y la presión

➤ Vómitos y desorientación.

En la contribución, los autores diagnosticaron infarto agudo de miocardio en base a los datos emanados de alteraciones en los electrocardiogramas y niveles elevados de troponina. Fue evaluada además, la incidencia de la elevación del segmento ST en infartos de miocardio ya que esta circunstancia es rara en adolescentes sin patología previa al consumo.

Dada esta circunstancia, no es exagerado señalar que estos compuestos de diseño son uno de los desafíos más grandes de la última década para los toxicólogos forenses y analíticos del mundo entero.

En nuestro país, los informes de diversas Instituciones judiciales y policiales tanto nacionales y provinciales dan cuenta del ingreso de nuevas drogas de diseño en incautaciones efectuadas en los últimos dos años (Perkins, 2015).

2.a.2. Métodos de análisis en materiales incautados y matrices biológicas.

De las publicaciones aparecidas en los últimos tres años, mencionamos y comentamos dos revisiones que en opinión del que escribe contienen referencias interesantes: Manual de UNODC de las Naciones Unidas (ST/NAR/48, UNODC, 2013) y la revisión de Namera y col, 2015.

■ I. ENSAYOS ORIENTATIVOS COLORIMÉTRICOS.

El ensayo colorimétrico de Duquenois-Levine, muy utilizado en los ensayos de campo para cannabinoides clásicos como Δ^9 -tetrahidrocannabinol, resulta negativo para los *cannabimiméticos* sintéticos. El reactivo de Van Urk para estructuras que contienen in-

Efectos en la salud y Toxicidad

- Problemas cardiovasculares
- Desordenes psicológicos: *ataque de pánico*
- **Severas intoxicaciones:** *con algunos preparados (Larva Red), también con XLR-11 y más reciente ADB-PINACA, con neurotoxicidad mortal.* Monte et al, New Engl. J. Med. 2014
- Toxicidad acumulativa: *desconocida*
- Potenciales carcinógenos : *naftil* (Lin et al, Toxicology, 2009)
- Mezclas conteniendo JWH-122 son más peligrosas *(espasmos musculares generalizados, pérdida de conciencia)*
- **Cambios estructurales pueden aumentar la toxicidad** (JWH-122 tiene solo un metilo en el grupo naftil, respecto del JWH-018 que no muestra esa toxicidad)

Figura 3: Efectos nocivos de los cannabimiméticos de síntesis (Ferrari, 2015).

dol, también es negativo para estos compuestos. La 2,4-dinitrofenilhidrazina, que reacciona con un resto cetónico, es capaz de reaccionar con cannabimiméticos sintéticos, tales como el naftoilindol, fenilacetilindol, benzoilindol, y ciclopropilindol, ya sea en polvo o adsorbido en el material vegetal, observándose un cambio de amarillo a naranja. El límite de detección no ha sido designado (Namera et al, 2015).

■ II. TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS Y ESPECTROMÉTRICAS

Los espectros de masa en el análisis mediante GC-MS reflejan aceptablemente las estructuras de los cannabinoides sintéticos (CS). Las vías de fragmentación de naftoilindoles han sido bien estudiadas

mediante GC-MS. Por lo tanto, la identificación de estos compuestos se ve facilitada por comparación de los espectros con bases de datos comerciales y abiertas. En naftoilindoles, se observan típicamente iones de fragmentos causados por una escisión del grupo alquilamino del indol.

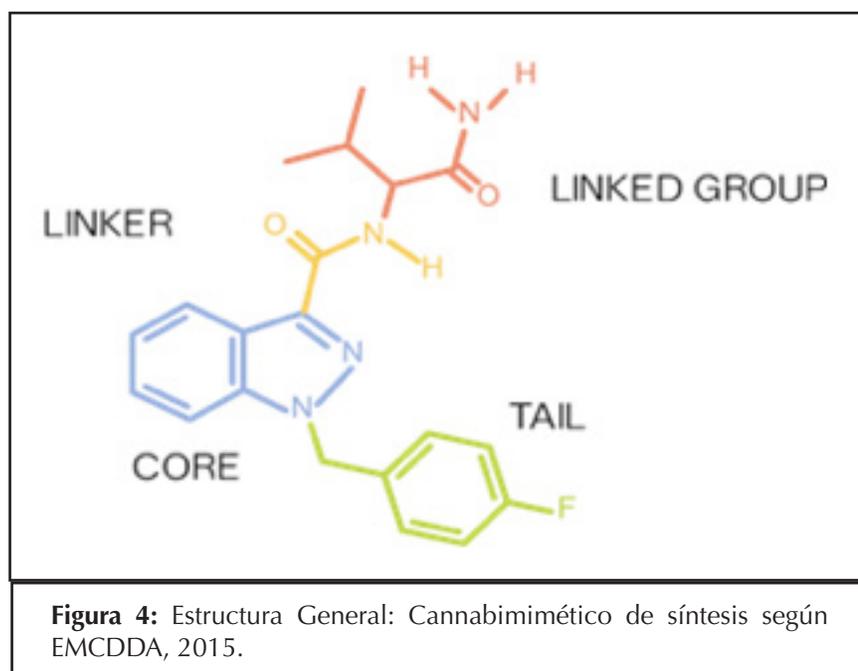
La Oficina para Drogas y Crimen de Naciones Unidas ha publicado un manual de acceso libre en internet, con una descripción de técnicas analíticas instrumentales: GC-FID, GC-MS, LC-MS-MS y un detallado procedimiento para la identificación y cuantificación de CS (UNODC, 2013).

En cuanto a técnicas espectroscópicas, como FTIR, éstas presentan

la dificultad analítica del soporte herbáceo, donde son agregados los CS. Sin embargo, mediando una extracción previa, es decir separado de la matriz vegetal, pueden analizarse sin mayor inconveniente. No obstante, el espectro de estos extractos difiere de aquel obtenido de la sustancia pura. En general, las técnicas de ATR-FTIR son aptas para el estudio de isómeros en aquellos sólidos incautados en procedimientos legales.

2.a. II. Clasificación.

Hasta hoy, la EMCDDA, Unión Europea, la ACMD del Reino Unido y algunos autores prestigiosos han comenzado a estudiar más profundamente las estructuras químicas de estos variados compuestos e inten-



tado una clasificación más ordenada. Inclusive la EMCDDA (2015), ha publicado un ábaco que contiene estructuras primarias, denominadas “core”, secundarias, puentes y “colas” o uniones de estructuras al núcleo principal y que permite nombrar un compuesto concreto (ver Figura 4). Sin embargo, hay algunas sub-clases que no fueron incluidas, como los ciclohexilfenoles, benzoxazinas y las del núcleo benzopiránico típicos de los cannabinoides sintéticos derivados o muy relacionados estructuralmente con el THC. Algo similar sucede con el Informe pormenorizado de la agencia británica (ACMD, 2014): no fueron incluidos los ciclohexilfenoles ni los pirazoles como el reciente AB-CHFUPYCA (Uchiyama y col, 2015).

El autor ha efectuado una clasificación que integra esos compuestos que se detallan más abajo. En esa clasificación, se tuvo en cuenta principalmente la estructura primaria o “core” y las secundarias. El puente y las colas se utilizaron en los casos que permitiera sub-clasificar dentro de la estructura primaria. Por ello puede observarse que el Grupo I “in-

doles” quedó constituido por siete sub-clases o sub-familias en la que se consignan grupos secundarios unidos a un enlace puente con el grupo o “core” principal informados hasta hoy. Asimismo, se muestran las estructuras químicas de un ejemplar de cada Grupo y sub-familia (ver Figura 5). Fueron incluidos aquellos compuestos detectados en muestras procedentes del mercado ilícito o aquellos con un relevante potencial para ser incluidos. No se agregaron aquellos que forman parte de series de estudios o investigaciones en laboratorios farmacéuticos o de investigación universitaria.

2.a III. Propuesta de nueva clasificación de cannabimiméticos de síntesis (Ferrari, 2016)

I. Indoles con estructura secundaria arílica, alquílica, homocíclica o heterocíclica.

1. Naftoilindoles

a. N-alquílicos: JWH 018, JWH 073, JWH 081, JWH 015, JWH 122, JWH 210, JWH 019, JWH 007, AM 1220, JWH 200, JWH 211

b. Alquil o aril halogenados: AM 2201, JWH 398, JWH 387, JWH 412

c. Benzoxazínicos: WIN55-212-2

d. Oxadiazólicos: BzODZ-EPyr

2. Fenilacetilindoles:

JWH 204, JWH 249, JWH 250, JWH 203, RCS 8 (SR 18), JWH 302, JWH 305, JWH 311, JWH 306, JWH 251, JWH 312, JWH 303, JWH 205, JWH 208, JWH 206, JWH 209, JWH 313, JWH 209, JWH 248, JWH 201, JWH 207, JWH 202

3. *Benzoilindoles*: a) Halogenados: AM694, AM 698, AM 2233 b) No halogenados: AM 679, RCS 4 (SR 19), WIN 48-098;

4. *Adamantoilindoles*: AB-01, AM 1248;

5. *Quinolinilacetilindoles*: PB 22; 5F PB 22;

6. *Tetrametilciclopropilindoles*: UR 144 y el Halogenado de él: XLR 11; AB 005;

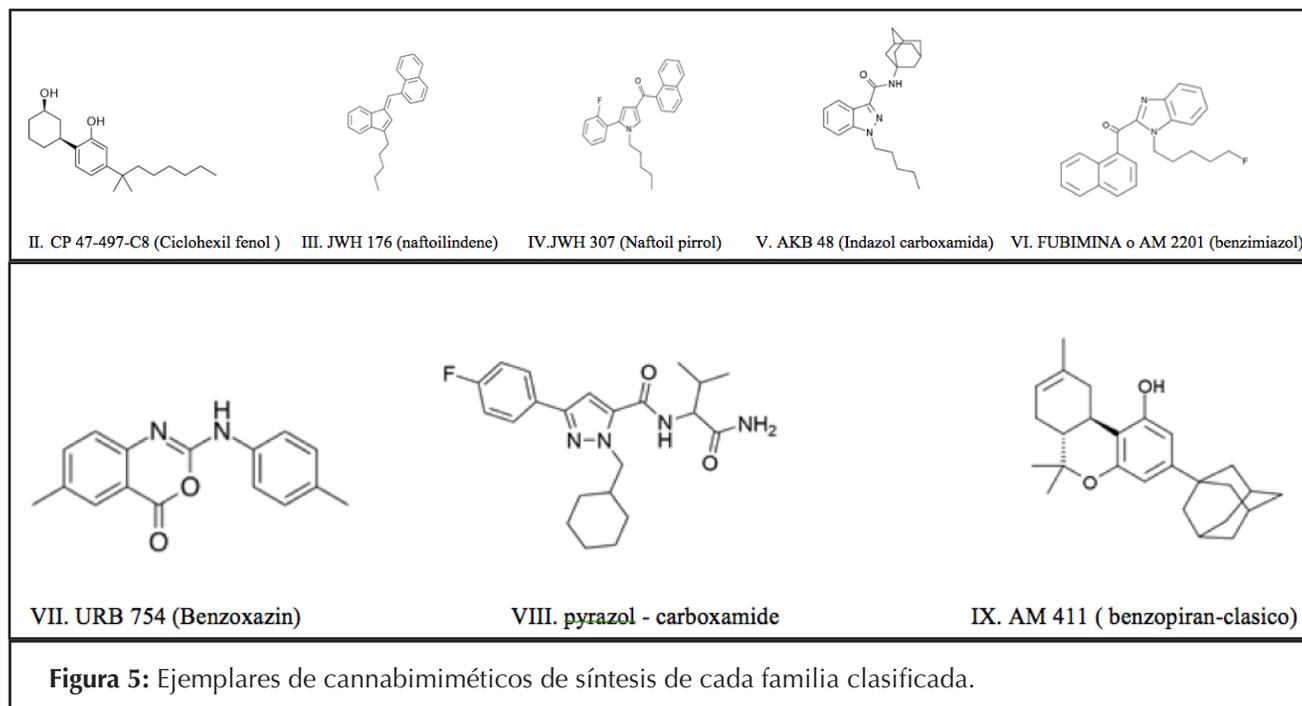
7. *Indolcarboxamidas alquílicas, arílicas o piperazínicas*: APICA, ADBICA, MIPERAPIM, MN 24, STS 135, MDMB-CHMICA.

II. Ciclohexilfenoles: CP 47-497-C8; CP 47-497; CP 55,940, Análogo I-IV, VII, IX-XII, XV, XI.

III. Naftilmetilindanos: JWH 176

IV. Pirroles: a. *Naftoilpirroles*: JWH 307, JWH 369, JWH 370, JWH 371, JWH 373, JWH 392.

b. *benzoilpirroles*: URB 447



gar nuevos cannabimiméticos detectados durante 2016, como BzODZ-EPyr, incorporado como subfamilia de oxadiazólicos de la familia de naftoilindoles.

Esta clasificación también ilustra la variedad y complejidad de las sustancias que son lanzadas al mercado de consumo recreativo.

También, hemos propuesto un índice denominado Φ (fi) que expresa una relación entre la constante de afinidad al receptor (K_r) del compuesto y la K_i del THC (Ferrari 2016). Esto nos ha permitido predecir, con

números enteros y sencillos cuantas veces tiene afinidad la sustancia por el receptor CB1, respecto del THC (tetrahidrocannabinol).

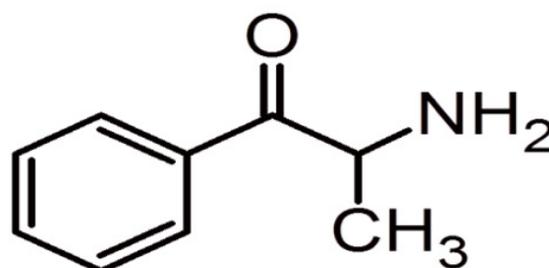
Los valores que calculamos para $\Phi+$ variaron entre 1 (JWH 251) y 500 (AM 694) y los valores de $\Phi-$ entre -1.0 (JWH 371) y -42 (JWH 202). Significando el signo positivo mayor afinidad y el negativo menor afinidad, siempre en referencia al THC.

2b. Drogas de síntesis relacionadas a la catinona o derivados psicoactivos del khat.

Es el tercer grupo de drogas que más ha crecido entre 2009 y 2015, contabilizando más de 50 nuevos componentes informados por los países miembros de Naciones Unidas. A la fecha de redacción de la presente revisión continúan publicándose nuevos productos.

Son compuestos sintéticos con estructura química relacionada con la catinona, un alcaloide encontrado en la planta de khat, con bastante semejanza a las anfetaminas.

Según el Informe de NIDA-NIH, el término "sales de baño" que se le



Catinona

Figura 6: Planta de Kath y estructura del componente principal: catinona.

da a este tipo de sustancias, se refiere a una clase nueva de drogas que contienen una o más sustancias químicas sintéticas relacionadas con la catinona, que se encuentra normalmente en la planta del khat.

Los informes de intoxicación grave y efectos adversos a la salud asociados con el uso de las *sales de baño* han hecho que estas drogas se conviertan en un problema grave y creciente en las áreas de salud y seguridad pública. Las catinonas sintéticas pueden producir euforia y un aumento en la sociabilidad y el deseo sexual, pero algunos usuarios experimentan paranoia, agitación y delirio alucinatorio; algunos incluso muestran comportamiento psicótico y violento. Se han informado muertes en varios casos. Las sales de baño suelen tomar la forma de un polvo cristalino blanco o café y se venden en bolsas de plástico o paquetes de papel aluminio etiquetados como "No apto para el consumo humano" (ver Figura 7). A veces también se venden como fertilizantes o alimento para plantas, o más recientemente como limpiador de joyas o limpiador de pantalla de teléfonos. Se venden en internet y en las tiendas de parafernalia de drogas con diversos nombres como "ola de marfil", "paloma roja", "seda azul", "séptimo cielo", "cielo de vainilla", "ola lunar" y "cara cortada", en español;

y "Ivory Wave", "Bloom", "Cloud Nine", "Lunar Wave", "Vanilla Sky", "White Lightning" y "Scarface" en inglés.

Las catinonas sintéticas que comúnmente se encuentran en las *sales de baño* incluyen la 3,4- metilenedioxipirovalerona (MDPV), la mefedrona ("Drone", "Meph" o "Meow Meow" en inglés) y la metilona, pero hay muchas más. Todavía hay bastante que no se conoce sobre como estas sustancias afectan al cerebro humano y las propiedades pueden variar un poco entre una y otra catinona. Químicamente se parecen a las anfetaminas (como la metanfetamina) así como a la MDMA (éxtasis). Se acepta que la sustitución *metilendioxi* en el anillo aromático le confiere a la droga su característica entactógena o empática.

Una primera generación de catinonas sintéticas (ver Figura 8) derivan de sustituciones en la estructura de la catinona. Estas sustancias aún siguen vigentes, especialmente en los Estados Unidos. Sin embargo, recientemente aparecieron las catinonas de segunda generación, caracterizadas principalmente por sustitución de halógenos en las estructuras de los compuestos de generación primaria.

Durante el primer trimestre de

2016 se ha informado la aparición de nuevas catinonas, como α -PVT, α -PBT y sus análogos bromotienil, 4- F- PV9, entre otras. (Majchrzak M et al, 2016)

2.b.1. Métodos de análisis en muestras decomisadas.

Reacciones de color: El reactivo Marquis, que reacciona con aquellos compuestos que contienen nitrógeno, resulta negativo para catinona y mefedrona pero es positivo para los análogos de catinona con grupo metilendioxi, como MDPV. Los análogos de catinona con un resto metilendioxi también reaccionan con el reactivo de Chen, que cambia a naranja en los casos positivos. Aunque el límite de detección no se ha informado.

Métodos Instrumentales: Los métodos publicados para el análisis de catinonas en materiales biológicos utilizan generalmente una extracción sencilla (LLE) para las catinonas de materiales biológicos. Las condiciones cromatográficas son también sencillas y no suelen requerir una técnica especial. Se han publicado varias contribuciones que utilizan como detección LC-MS-MS. La estrategia para la detección de catinonas por LC-MS-MS es casi igual a la de los cannabinoides sintéticos; casi todos los métodos utilizan MRM o



Figura 7: Características de algunos envoltorios y contenido de "sales de baño".

1° Generación de Catinonas sintéticas

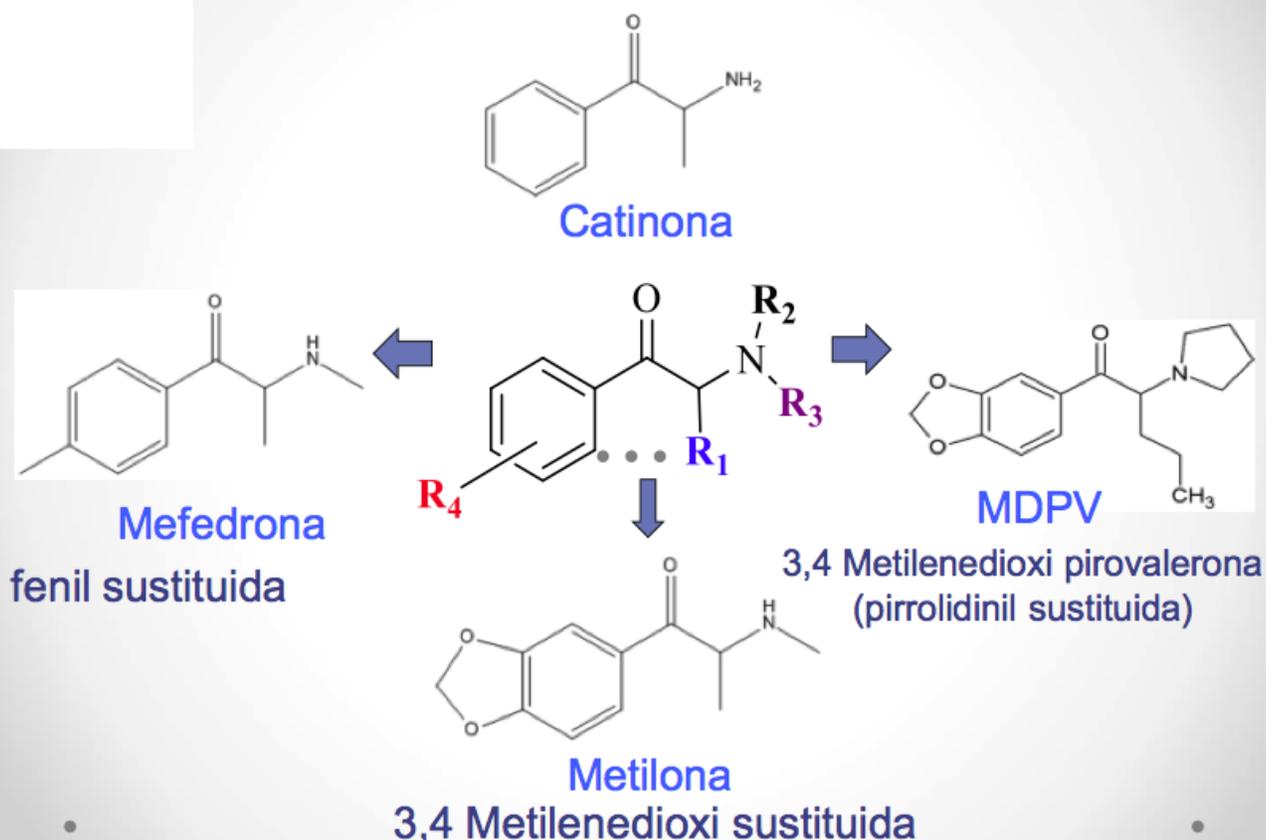


Figura 8: Primera generación de catinonas sustituidas, por sustitución en R1, R2, R3 y R4 (Huestis, 2014).

el modo SRM para la determinación sensible. Del mismo modo, por GC-MS o también mediante TOF-MS o en tándem MS para estudiar la estructura molecular. La espectroscopia de RMN, finalmente, se utiliza para aclarar la molécula detallada del compuesto.

2.b.1. Acción, síntomas y toxicidad de las catinonas:

Se han informado efectos de excitación y a menudo de agitación en las personas que han consumido sales de baño. Estos efectos son similares a los de otras drogas como las anfetaminas y la cocaína, que elevan el nivel del neurotransmisor dopamina en los circuitos cerebrales que regulan la gratificación y el movimiento. Una oleada de dopamina en estos circuitos provoca sentimientos de euforia

y un aumento de actividad, además, pueden aumentar la frecuencia cardiaca y la presión arterial.

Las *sales de baño* han sido comercializadas como sustitutos baratos y hasta hace poco legales de esos estimulantes. Un estudio reciente encontró que la MDPV (la catinona sintética que se encuentra con más frecuencia en la sangre y en la orina de los pacientes que se admiten a las salas de emergencia después de haber consumido las sales de baño) aumenta el nivel de dopamina en el cerebro de la misma manera que la cocaína, pero es al menos 10 veces más potente (Drugs facts, NIDA-NIH, 2013).

Los efectos alucinantes que con frecuencia se informan, son simi-

lares a los de otras drogas como la LSD o MDMA (éxtasis) que elevan los niveles de la serotonina, otro neurotransmisor. Un análisis reciente de los efectos de la mefedrona y la metilona en ratas demostró que estas drogas aumentan los niveles de serotonina de una manera similar al éxtasis. Las reacciones comunicadas frecuentemente en las personas que han requerido atención médica después de usar estos compuestos incluyen síntomas cardiacos (taquicardia, presión arterial alta y dolores en el pecho) y síntomas psiquiátricos como paranoia, alucinaciones y ataques de pánico.

Los pacientes con el síndrome conocido como "delirio con excitación" pueden sufrir deshidratación, deterioro del tejido muscular esque-

lético e insuficiencia renal. En varias ocasiones, la intoxicación con varias de las catinonas sintéticas, incluyendo la MDPV, la mefedrona, la metedrona y la butilona ha resultado en la muerte.

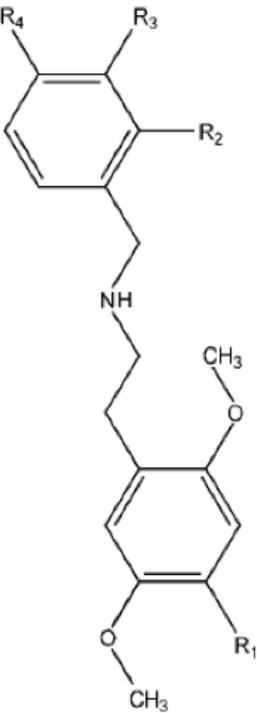
Las catinonas sintéticas tienen un alto potencial de abuso y de adicción. En un estudio sobre los efectos de gratificación y refuerzo de la MDPV, las ratas mostraron patrones de auto-administración y un aumento de la ingesta de drogas casi idéntica a los de la metanfetamina. Los consumidores de las *sales de baño*

han informado que las drogas desencadenan antojos intensos (o una necesidad compulsiva de consumir nuevamente la droga) y que son altamente adictivas. El consumo frecuente puede resultar en la tolerancia, dependencia, y en fuertes síntomas del síndrome de abstinencia si se deja de administrar la droga.

Los peligros de las *sales de baño* se ven agravados por el hecho de que estos productos suelen contener otros ingredientes, de naturaleza química desconocida, que pueden tener sus propios efectos tóxicos.

Además, los consumidores de drogas que creen estar adquiriendo otras drogas como el éxtasis, podrían estar en peligro de recibir catinonas sintéticas en su lugar. Por ejemplo, se ha encontrado con frecuencia que la MDMA ha sido sustituida con mefedrona en los comprimidos vendidos como éxtasis en los Países Bajos.

Durante los últimos dos años se han detectado en Japón, siete nuevos derivados sintéticos de catinona, denominados: MPHP, α -PHPP, α -POP, 3,4-dimetoxi- α -PVP, 4-fluoro- α -PVP,



compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
25H-NB2OMe (1)	H	OCH ₃	H	H
25H-NB3OMe (2)	H	H	OCH ₃	H
25H-NB4OMe (3)	H	H	H	OCH ₃
25B-NB2OMe (4)	Br	OCH ₃	H	H
25B-NB3OMe (5)	Br	H	OCH ₃	H
25B-NB4OMe (6)	Br	H	H	OCH ₃
25C-NB2OMe (7)	Cl	OCH ₃	H	H
25C-NB3OMe (8)	Cl	H	OCH ₃	H
25C-NB4OMe (9)	Cl	H	H	OCH ₃
25D-NB2OMe (10)	CH ₃	OCH ₃	H	H
25D-NB3OMe (11)	CH ₃	H	OCH ₃	H
25D-NB4OMe (12)	CH ₃	H	H	OCH ₃
25E-NB2OMe (13)	C ₂ H ₅	OCH ₃	H	H
25E-NB3OMe (14)	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H
25E-NB4OMe (15)	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃
25I-NB2OMe (16)	I	OCH ₃	H	H
25I-NB3OMe (17)	I	H	OCH ₃	H
25I-NB4OMe (18)	I	H	H	OCH ₃
25N-NB2OMe (19)	NO ₂	OCH ₃	H	H
25N-NB3OMe (20)	NO ₂	H	OCH ₃	H
25N-NB4OMe (21)	NO ₂	H	H	OCH ₃
25P-NB2OMe (22)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	OCH ₃	H	H
25P-NB3OMe (23)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	OCH ₃	H
25P-NB4OMe (24)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	OCH ₃
25T2-NB2OMe (25)	CH ₃ CH ₂ S	OCH ₃	H	H
25T2-NB3OMe (26)	CH ₃ CH ₂ S	H	OCH ₃	H
25T2-NB4OMe (27)	CH ₃ CH ₂ S	H	H	OCH ₃
25T4-NB2OMe (28)	(CH ₃) ₂ CHS	OCH ₃	H	H
25T4-NB3OMe (29)	(CH ₃) ₂ CHS	H	OCH ₃	H
25T4-NB4OMe (30)	(CH ₃) ₂ CHS	H	H	OCH ₃
25T7-NB2OMe (31)	CH ₃ (CH ₂) ₂ S	OCH ₃	H	H
25T7-NB3OMe (32)	CH ₃ (CH ₂) ₂ S	H	OCH ₃	H
25T7-NB4OMe (33)	CH ₃ (CH ₂) ₂ S	H	H	OCH ₃

Figura 9: Estructura básica de NBOMe, con indicación de los sustituyentes en diversos sitios de la estructura, dando lugar a las 33 variantes.

α -etilaminopentiofenona y N-etil-4-metilpentedrona (Uchiyama et al, 2013). En los inicios de 2016 se ha comunicado la aparición de nuevas catinonas, como α -PVT, α -PBT y sus análogos bromotienil, 4- F- PV9, entre otras, indicando así que sigue la tendencia a incorporar nuevas estructuras o modificaciones de las preexistentes con el fin de evitar las sanciones de las listas oficiales de sustancias bajo control (Majchrzak et al, 2016).

2.c. Fenetilaminas psicodislépticas

Pocos años atrás, fue identificado en el mercado de drogas recreativas, un nuevo grupo de sustancias de diseño, derivados de feniletilamina (también llamados compuestos 2C), denominadas NBOMe, Bomba o smile. Se trata de una familia de potentes alucinógenos que al igual que el LSD son agonistas de los receptores de serotonina 5HT_{2A}, actuando sobre ellos y exacerbando la acción del neurotransmisor serotonina. Entre los efectos que pueden observarse encontramos los fisiológicos como sudoración, taquicardia, hipertensión, efectos psicodélicos, labilidad afectiva y distorsiones de la percepción, alteraciones del sentido del tiempo, ilusiones de movimientos y alteraciones del juicio.

El nombre de "NBOMe" deriva de las iniciales de los grupos químicos que forman parte de la estructura de esta familia de drogas: **N**:

Nitrógeno; **B**: bencil; **OMe**: oximetil.

NBOMe Fue descubierta en el año 2003 por el químico Ralf Heim en la Universidad Libre de Berlín. Una versión de carbono-11 del 25I-NBOMe, se sintetizó y se validó como un trazador radioactivo para la tomografía por emisión de positrones (PET) en Copenhague. Siendo el primer agonista completo radioligando del receptor 5-HT_{2A}, prometiendo ser un marcador más funcional de estos receptores, que podrían estar implicados en los trastornos mentales como la depresión y la esquizofrenia. En el año 2011 alcanzó la masividad en Europa y su distribución mundial. El problema que acarrea este tipo de drogas es que al ser compuestos modificados químicamente, se dificulta la identificación por falta de información y métodos para detectarlos.

2 , 5 - D I M E T O X I - N - (2 - METOXIBENCIL) FENILETILAMINA (NBOMe)

Comúnmente, compuestos "NBOMe"; sus estructuras se representan en la Figura 9. Son N- (2-metoxi) derivados de bencilo de los compuestos "2C" (2,5-dimetoxifenetilaminas con diversos sustituyentes en C-4), con 33 variantes según las sustituciones operadas en la molécula.

Pocos de estos 33 derivados han podido ser caracterizados por es-

pectrometría de masas, resonancia magnética nuclear y espectrofotometría infrarroja.

2.c.1. Formas de presentación y administración

Sólo es activo por vía sublingual (también sobre labios o encías) o intranasal (esnifada). Por vía oral no manifiesta psicoactividad.

Se comercializan blotters un poco más grandes que los utilizados en la comercialización ilícita de LSD, conteniendo 0,5-1 miligramo. También se han incautado en forma de polvo blanco y cristalino (ver Figura 10).

2.c.2 Farmacología, efectos psíquicos y fisiológicos.

Es un potente agonista total del receptor 5-HT_{2A}: para los neurotransmisores endógenos como serotonina, dopamina y noradrenalina.

Podemos dividir los efectos psíquicos y/o fisiológicos de estas drogas en tres categorías, sucesivas, desde la incorporación al organismo (36th ECDD, 2014).

I. Efectos positivos (subidón o High)

- Ilusiones visuales (alucinaciones) con los ojos abiertos o cerrados (camino, cambios de color, fractales, brillo).



Figura 10: Formas en que se dispensa las NBOMe en el mercado ilegal (secantes o blotters y polvo).

- Euforia, incremento del estado de ánimo, buen humor, risas.
 - Estimulación mental y física. Pensamiento asociativo y creativo; mayor conciencia y apreciación.
 - Experiencias espirituales: paz interior, introspección, éxtasis.
 - Pensamientos eróticos, sexuales y sensaciones de amor y empatía (entantógeno o empatógeno).
 - Cambios en la percepción del tiempo.
 - Ligero aumento en la frecuencia cardíaca.
 - Bostezos, especialmente durante la "subida"
 - No suprime el apetito.
 - Sentimientos no deseados y abrumadores.
- Los efectos suelen durar entre 6 y 10 horas si se administra por vía sublingual, o entre 4-6 horas si es esnifada. La duración depende, además, de la dosis.
- La bajada ocurre entre 1-4 horas y los efectos residuales pueden permanecer de 1 a 7 días.

II. Efectos neutrales

- Cambio generalizado de la conciencia
- Dilatación de las pupilas (midriasis)
- Dificultad para concentrarse.
- Sensaciones inusuales en el cuerpo (enrojecimiento facial, piel de gallina, energía corporal).
- Confusión.
- Looping.
- Náuseas.
- Insomnio.
- Pensamiento repetitivo, recursivo y fuera de control.
- Paranoia, miedo y pánico.

III. Efectos negativos (Down-bajada-mal viaje). Efecto secundario aumenta a dosis más altas.

2.c.3. Dosis-respuesta y duración de los efectos positivos y negativos.

Teniendo en cuenta que las dosis son del orden de los microgramos, se torna muy difícil la medición, especialmente en forma de polvo.

La "subida" puede demorar dos horas, el consumidor se encuentra sujeto a la tentación de re-dosificar ante la sensación de una falta de efectos. La re-dosificación no se recomienda, por el mayor riesgo de toxicidad y muerte. Al tratarse de

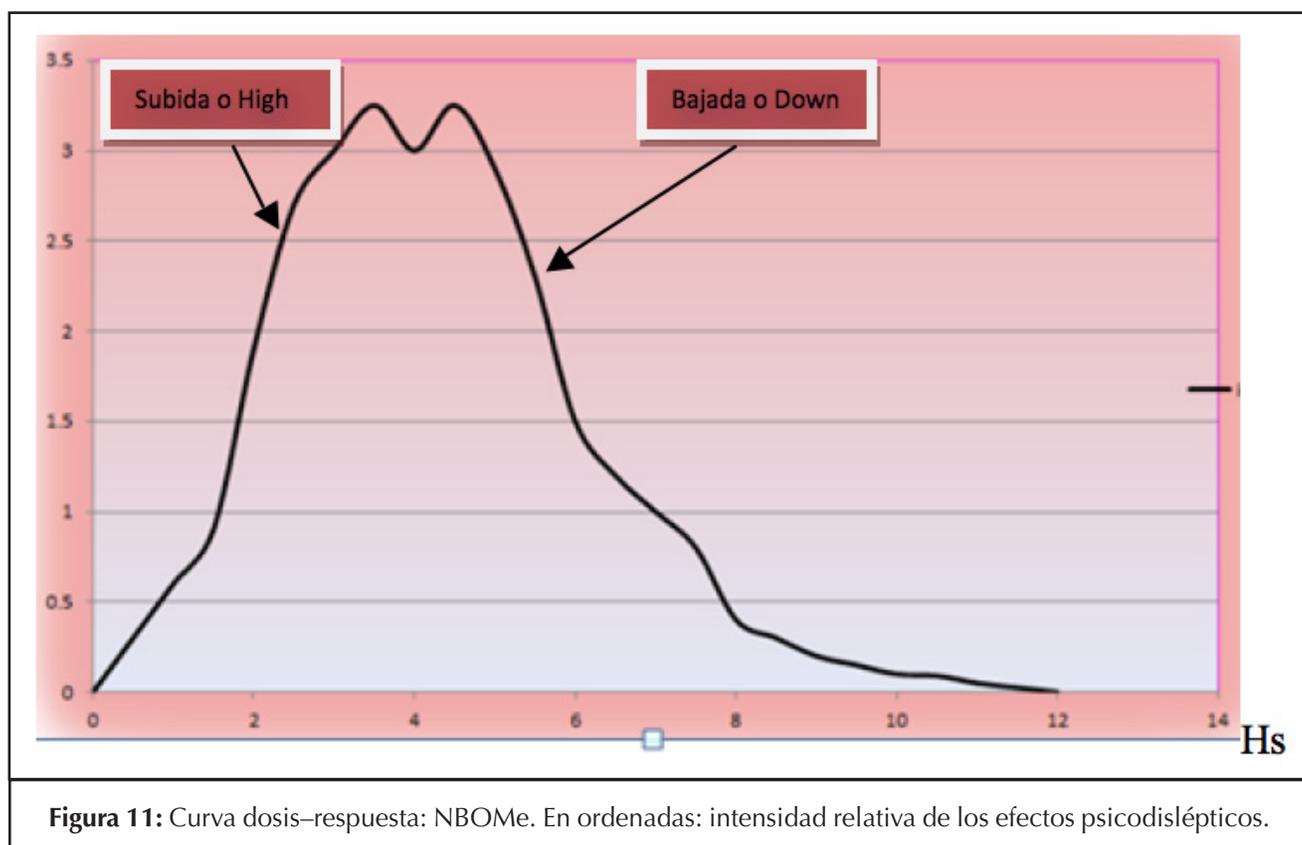


Figura 11: Curva dosis-respuesta: NBOMe. En ordenadas: intensidad relativa de los efectos psicodislépticos.

una sustancia relativamente nueva y poco estudiada, aún no se conoce su dosis letal.

Las dosis habituales de consumo son:

Umbral:	50-250 µg
Baja:	200-600 µg
Mediana:	500-800 µg
Alta:	700-1500 µg

2.c.4. Metabolismo, tolerancia y dependencia.

Es metabolizada principalmente por las enzimas monoaminooxidasas, MAO-A y MAO-B, al igual que la serotonina. Aún no se conocen sus efectos a largo plazo, pero se sabe que genera una tolerancia rápida y cruzada con otras drogas, como el LSD. El peligro de estas drogas radica en la pérdida de la noción del espacio-tiempo y el riesgo de re-consumo en la fase de bajada, lo que incrementa la posibilidad de intoxicación severa.

2.c.5. Análisis de laboratorio.

Debido a la naturaleza cambiante del mercado de droga de diseño, el análisis químico suele ser un desafío ante un compuesto nuevo o único. La caracterización de estas drogas requiere equipos sofisticados que pueden no estar disponibles en algunos laboratorios. El alto costo y, en algunos casos, la falta de estándares de referencia suele ser un obstáculo en la investigación analítica. Antes de emitir un informe de laboratorio, los datos alcanzados deben compararse con datos generados a partir de un material de referencia de la misma droga.

Recientemente se han publicado revisiones en las que se describen

los métodos más utilizados hasta hoy (Kyriakou et al, 2015). Las técnicas de separación cromatográficas son las más utilizadas para este propósito: cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) acoplado a diversos sistemas de detección: espectrometría de masas (MS-MS) o de espectrometría de masas-tiempo de vuelo (HRTOF-MS). Como procedimiento de extracción, es muy usado el sistema líquido-líquido (LLE) y la extracción en fase sólida (SPE). Algunos autores desarrollaron técnicas para la identificación y cuantificación de 25I-NBOMe y 25C-NBOMe en suero de sujetos intoxicados. Las muestras se extrajeron usando la técnica de SPE y 25H NBOMe como estándar interno. Por otra parte, en nuestro país se ha aplicado con éxito la cromatografía gaseosa-espectrometría de masas (GC-MS) para la identificación de 25-I-NBOMe. También se ha utilizado, como ensayo de orientación, un sistema en cromatografía en placa delgada utilizando revelado secuencial con el reactivo Fast Black K, desarrollado por el autor para compuestos fenetilamínicos (Ferrari, 1989). Se han descrito, además técnicas mediante espectroscopía infrarroja (ATR-FTIR), para el análisis de blotters incautados (Cohelo Neto, 2015).

En cuanto a la manipulación por parte de analistas, es necesario que el personal del laboratorio utilice guantes y barbijos ya que se trata de una droga muy potente y altamente tóxica.

2.e.3. Situación jurídica nacional e internacional actual e informes de casos mortales.

En el año 2010 se extendió su uso en Europa, y hoy se encuentra difundido mundialmente.

Se han informado muchos casos de muerte en personas jóvenes, principalmente en Europa, Australia y Estados Unidos (Kueppers y Cooke, 2015).

En 2013, en Chile, se incautó bajo la forma de estampillas o blotters y dado que los ensayos preliminares para sustancias prohibidas no detectaban LSD en los análisis, sino una sustancia que no figuraba en la lista, el producto y los traficantes debieron ser liberados.

En Argentina, las treinta y tres variantes de NBOMe fueron incluidas en el Decreto Presidencial N° 772 de 2015, por lo que en nuestro país es hoy una familia de sustancias fiscalizada. Inicialmente, incautaciones procedentes del Noroeste argentino, indicaban su ingreso al país como 25-I-NBOMe, poco tiempo después de ser detectada en Chile.

Dada la peligrosidad de estos compuestos y el incesante informe de casos de muerte, principalmente en jóvenes, ellos están siendo continuamente incluidos en las listas de control de la mayoría de los países.

En cuanto a casos de muerte registrados: En los últimos congresos mundiales en la materia, se presentó un número considerable de casos letales, especialmente procedentes de Estados Unidos, Australia y algunos países europeos (52nd TIAFT Meeting, 2014; 53rd TIAFT Meeting, 2015). A continuación se describen brevemente algunos de los casos publicados y el tipo de NBOMe utilizado:

25I-NBOMe. En junio de 2012, dos adolescentes en Grand Forks, Dakota del Norte y East Grand Forks, Minnesota fallecen por sobredosis de 25I-NBOMe. En octubre de 2012, un hombre de 21 años de edad, de Little Rock, Arkansas, tam-

bién murió por sobredosis después de incorporar una gota de líquido de la droga por vía nasal en un festival de música.

En enero de 2016, en Irlanda, cuatro jóvenes de seis que participaron en una "party pill" o fiesta de pastillas fallecieron por consumo de este psicodélico. Los otros dos sobrevivientes permanecieron hospitalizados por un tiempo.

25C-NBOMe. En abril de 2013, dos adolescentes en Fredericksburg, Texas, consumieron 25-C-NBOME. Uno de ellos murió, y el otro fue hospitalizado, pero se recuperó.

2.d. Anfetamínicos de síntesis : Derivados de anillo sustituido.

En las últimas dos décadas el consumo y producción de derivados sintéticos de anfetaminas se ha incrementado en forma notable, a través de todo el mundo.

Los organismos internacionales como la UNODC, EMCCDA y nacionales, como Australian Crime Commission (Illicit Drug Data Report, 2015) han informado sobre los laboratorios clandestinos que operan en la fabricación de drogas de diseño tales como las anfetaminas.

Estos laboratorios suelen llamarse "clan lab" y varían en escala y capacidad de fabricación. En algunos son aplicadas operaciones improvisadas utilizando procesos simples o bien, operaciones altamente sofisticadas que utilizan equipos de tecnología avanzada y técnicas químicas complejas. Independientemente de su tamaño o nivel de sofisticación, la peligrosidad y corrosividad de los productos químicos utilizados en los laboratorios clandestinos plantean riesgos significativos no sólo para

los operarios, sino también para el sitio y la vecindad. Muchos productos químicos utilizados son extremadamente volátiles y explosivos. Los residuos asociados a la fabricación también son contaminantes del medio ambiente.

En general los precursores básicos para las anfetaminas recreacionales más utilizadas (especialmente metanfetamina y MDMA o éxtasis) son:

La efedrina (Ef) y pseudoefedrina (PSE) que son convertidas a metanfetamina por los reactivos utilizados para originar la reacción química que modifica ese precursor molecular en su estructura. Por ejemplo, cuando el ácido yodhídrico y fósforo rojo se mezclan con el precursor Ef o PSE, el compuesto resultante es la metanfetamina.

En cuanto al éxtasis o MDMA, el safrol, isosafrol y piperonal son los precursores más utilizados (UNODC; 2014) aunque ha comenzado a observarse el uso de pre-precursores y otros compuestos que sirven de base inicial (v.g. P2P, MDP2P).

Estas cuestiones y otras no menos importantes se han suscitado en nuestro país, como consecuencia de la intoxicación de diez jóvenes en una fiesta de música electrónica en Buenos Aires, con un saldo, hasta el momento de escribir esta revisión, de cinco víctimas fatales.

Los informes periodísticos preliminares dieron cuenta que unas pastillas de colores llamativos y estampados peculiares contendrían éxtasis y otros compuestos anfetamínicos relacionados, como la PMMA (parametoximetanfetamina). Además, otras posibles drogas incautadas fueron GHB (gammahidroxibutirato), Popper (nitritos de alquilo, en

general amilo o isobutilo). Por lo que haremos una mención general respecto de este episodio en párrafos siguientes

Los compuestos anfetamínicos son estimulantes del sistema nervioso central. En términos globales, los niveles de consumo de metanfetamina tienden al alza, lo que es motivo de gran preocupación, ya que es una droga asociada con diversos problemas graves de salud.

El término "anfetaminas cicladas" hace referencia a sustancias sintéticas químicamente relacionadas con las anfetaminas, pero cuyos efectos son algo diferentes. La sustancia más conocida es el éxtasis: 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), aunque también pueden encontrarse otras sustancias análogas como MDA (metilendioxianfetamina) y MDEA (metilendioxietilanfetamina). Estas drogas se conocen a veces como entactógenos, lo que hace referencia a sus efectos, muy específicos, de alteración del estado de ánimo; sensación de "empatía" o una generación de sensación amorosa. Estas sustancias poseen un potencial adictivo enorme, creando trastornos neuropsiquiátricos muy serios (Infodrogas-La Rioja-España, 2012).

■ ANFETAMINAS DE ANILLO SUSTITUIDO.

Esta familia de drogas, en la que el éxtasis es el de uso más extendido, poseería, a diferencia de la cocaína, efectos afrodisíacos o de excitación sexual extraordinaria. Sin embargo, actualmente, existe disenso entre los autores en relación a estos posibles efectos, ya que para algunos puede producir dificultad en conseguir la erección y la eyaculación.

Estas sustancias, también llamadas "anfetaminas de anillo sustitui-

do" o "metilendioxi-anfetamínicos" han suscitado una inquietud e interés relevante, dado que su uso inicial restringido a determinados grupos excéntricos, se extendió luego al consumo recreacional habitual o con fines de perpetrar ataques sexuales. Las pastillas se consumen frecuentemente en ambientes festivos y en compañía de amigos. Suele ingerirse una o más por día, incluso simultáneamente con cannabis, alcohol y tabaco. Esto supone un gran riesgo, generalmente desconocido por los jóvenes. Es raro asociarlas con cocaína, otras anfetaminas o con alucinógenos.

En general, el creciente éxito de estas sustancias radica en mitos y creencias erróneas que sobre ellas se tienen, entre las que están:

a. Muchos usuarios ni siquiera consideran que el éxtasis sea una droga y se la cree inocua.

b. El efecto de auto-confianza, estado de alerta, aumento de resistencia, mejor rendimiento físico y efecto anorexígeno.

c. La duración de su efecto estimulante sobre el Sistema Nervioso Central y fácil disponibilidad.

Se expenden generalmente en

pastillas con colores vistosos y figuras esculpidas en el mismo seno de los comprimidos (véase la Figura 12).

El contenido de MDMA de las pastillas de éxtasis varía considerablemente según las partidas (incluso entre las que llevan el mismo logotipo), tanto dentro como fuera de un mismo país. En 2004, el contenido medio de sustancia activa (MDMA) por pastilla de éxtasis oscilaba entre 30 y 82 mg %.

Hacia fines de 2015, debido a varios secuestros operados en diversas regiones de España, la ONG Energy Control informó que los comprimidos contenían una anfetamina muy tóxica: PMMA y en cantidades que variaban entre 35.4 – 262 mg, según la región de donde provenían. Si tenemos en cuenta que dosis de 100 mg o más constituyen un alto riesgo de intoxicación. Podemos conjeturar entonces, la alta probabilidad de muerte súbita; más aún si coexisten otros derivados anfetamínicos en la misma pastilla, dado que las anfetaminas poseen efecto sinérgico entre sí.

Además, el consumo con otras drogas y el alcohol pueden dinamizar el camino final hacia el colapso y la muerte.

En algunos episodios no es fácil adjudicar, científicamente, el deceso de un consumidor de estos estimulantes.

Muchas veces no sabemos a ciencia cierta:

1° que consumieron y en que dosis (si estas son mayores a 100 mg, especialmente PMMA, el riesgo de muerte es probable.

2° Si hubo ingesta previa de alcohol. Debemos recordar que el alcohol alcanza un pico máximo en la sangre entre 1 a 2 horas, dependiendo de la incorporación de alimentos, y tarda entre 6 a 8 horas en eliminarse. Por tanto, libaciones previas de alcohol 3 o 4 horas anteriores a la ingesta de pastillas, podrían provocar un efecto letal.

3° Si las víctimas son genéticamente susceptibles, de tal modo que pudieran metabolizar más rápido o más lento la droga. Por ejemplo la PMMA se metaboliza a PMA, siendo éste un metabolito, también muy tóxico.

Podríamos agregar una cuarta variable toxicológica: el grado de pureza de las drogas activas. Las impurezas provenientes de síntesis químicas ineficientes suelen ser nocivas.



Figura 12: Comprimidos de anfetaminas cicladas (v.g MDMA o éxtasis). Obsérvese el colorido y el relieve de figuras, letras y números. A la derecha, imagen de una pastilla "superman" tal como las halladas en el festival Time Warp de Buenos Aires en abril de 2016.

Asimismo, existen un conjunto de reacciones del individuo según el entorno donde es consumida la droga. Por ejemplo, en individuos bajo los efectos de anfetaminas cicladas y derivados metoxilados, el incremento de la temperatura corporal (hipertermia) y la del medio ambiente pueden jugar un rol importante en el desencadenamiento de patologías graves. Lo mismo si el individuo se encuentra hiperactivo con pérdida de agua corporal y ruptura de fibras musculares y consecuente liberación de proteínas, con consecuencias serias en el funcionamiento renal.

En cuanto a su fabricación es relativamente sencilla, en laboratorios mínimamente equipados, sin necesidad de grandes redes de distribución.

No obstante ello, no significa que en condiciones rudimentarias de síntesis se obtengan productos puros o de gran rendimiento. El uso inadecuado de reactante, sus impurezas, las condiciones físico químicas en las que se lleva a cabo la reacción, inclusive temperatura y humedad ambiente, pueden variar el porcentaje de producto obtenido y la oclusión de reactantes y de productos secundarios, que muchas veces son más tóxicos que la droga de diseño en sí.

En este sentido, son importantes los trabajos de científicos especializados, la dura tarea de investigadores policiales o del Ministerio Público Fiscal, tal como en nuestro país, procede la Procuraduría de Narcocriminalidad, espigando a través de fuentes confiables, las tendencias en el mercado ilícito de cambios en el uso de precursores y otros materiales reactivos que en general proceden de desvíos de materia prima para la industria lícita. En muchos casos no son más que

principios activos abandonados por la industria farmacéutica por su falta de interés y redescubiertos y lanzados como sustancias de abuso.

Poseen un alto poder adictivo. Se ha comprobado que en pocos meses el individuo puede pasar de tomar una pastilla por noche a incorporar incluso de seis a ocho, hecho éste que lleva a cuadros de intoxicación y muerte.

Los métodos analíticos para estudio de muestras decomisadas y en materiales biológicos son similares a los de las catinonas.

El reactivo de Marquis, a diferencia de las catinonas, arroja resultados positivos, tanto con anfetamina y metanfetaminas, inclusive la MDMA. La aparición de colores naranja brillante para los dos primeros y púrpura oscuro a negro para el último, podrían dar una idea para discriminar anfetaminas de anillo sustituido (MDMA) de las que no (ANF y MET), siempre que se trate de sustancias más bien puras y no mezclas. Dado que el reactivo es muy general y muchas otras drogas de abuso podrían dar resultado positivo con él, debe procederse en forma prudente cuando se lo pretende utilizar para evaluar la calidad de "lo que se va a consumir" según los defensores de la teoría de la reducción de daño.

Además, los colorantes utilizados en la fabricación del comprimido suelen interferir con el reactivo. La UNODC (ST/NAR 34, 2006) ha recomendado en estos casos una extracción o dilución previa del colorante utilizando mezclas de disolventes orgánicos.

En opinión del que escribe, este reactivo solo tiene valor como descarte y un positivo no puede expresar mayores detalles de su composi-

ción o pureza.

El reactivo Fast Black K reacciona con este grupo de estimulantes y en los laboratorios de baja complejidad puede efectuarse una cromatografía en placa delgada (TLC) y revelado secuencial según se menciona en la bibliografía (Ferrari, 1989, 2006). También puede estudiarse sin problemas mediante GC-MS y LC-MS (UNODC, 2006)

■ SIGNOS Y SÍNTOMAS:

En términos generales, los efectos de todas estas sustancias son similares y directamente relacionados con la dosis, frecuencia del uso y vía de administración. Los sujetos consumidores relatan:

Efectos psíquicos: cambios conductuales como euforia, elevación de la autoestima y desinhibición. Puede producirse confusión, ansiedad o agresividad. La depresión que sobreviene tras su retirada puede ser relevante y provocar inclinaciones suicidas.

Efectos alucinógenos leves. Pueden producir alteraciones del color o de la textura, pero no da lugar a la visión de objetos irreales.

Efectos autonómicos: Los derivados anfetamínicos de síntesis tienen los mismos efectos simpaticomiméticos que las anfetaminas y suelen dar lugar a una hiperhidrosis, visión borrosa, anorexia y elevación de la presión arterial y taquicardia. Sin embargo, todos estos efectos presentan grandes variaciones interpersonales.

El éxtasis o MDMA o Adán, XTC, X, E, "pastillas", "pastis", "pirulas", es la 3,4-metilendioximetanfetamina. Es la droga de síntesis que ha incrementado su consumo más que ninguna otra en la década de los no-

venta y que aún hoy sigue vigente.

Es activo en humanos a partir de los 75 a 100 mg (1mg/kg de peso), y comienza a producir efectos en menos de media hora, la mayoría de los cuales desaparecen entre las cuatro y seis horas, según la tolerancia.

Sus consumidores pretenden facilitar la comunicación y las relaciones personales y conseguir una sensación de euforia, disminuyendo el cansancio, el hambre o la sed.

Cuando se consume éxtasis, conjuntamente con alcohol, puede desencadenarse un cuadro conocido como "golpe de calor", con alto riesgo de deshidratación. Se han registrado casos con taquicardia, mareos, vómitos, calambres, nerviosismo, e incluso paranoia. Para reducir el riesgo de padecer este síndrome, el consumidor debe ingerir agua.

Además, suele aparecer una serie de efectos residuales, tales como insomnio, agotamiento, depresión, irritabilidad, cefalea y dolores musculares, que desaparecen tras ingerir una nueva dosis.

2.e. Benzodiazepinas de diseño

Las benzodiazepinas de diseño se han convertido en una clase de NPS de rápido crecimiento en el

abuso de drogas en los últimos dos años (Moosmann, 2015). Aunque las benzodiazepinas siempre han tenido una larga historia de abuso, algunos autores consideran que la aparición de estructuras farmacológicamente muy potentes y de uso recreacional, podría ser el comienzo de una nueva oleada benzodiazepínica o boom de benzodiazepinas de diseño (Button, 2015).

Las primeras benzodiazepinas de diseño disponibles en internet fueron: diclazepam, flubromazepam y pyrazolam. Poco tiempo después, otros cinco integrantes se hicieron fácilmente disponibles: clonazolam, deschloroetizolam, flubromazolam, nifoxipam y meclonazepam), ninguno de los cuales ha sido aprobado para uso medicinal en ningún país (Moosmann & Auwärter, 2015). Las últimas publicaciones advierten que una nueva serie de triazolobenzodiazepinas de diseño ha sido introducida en 2015 (ver Figura 13). Metizolam, nitrazolam y la más reciente, adinazolam aparecieron en el mercado recreacional. Son drogas muy activas, de alto riesgo tóxico. El adinazolam ni siquiera fue aprobado por la FDA como medicamento.

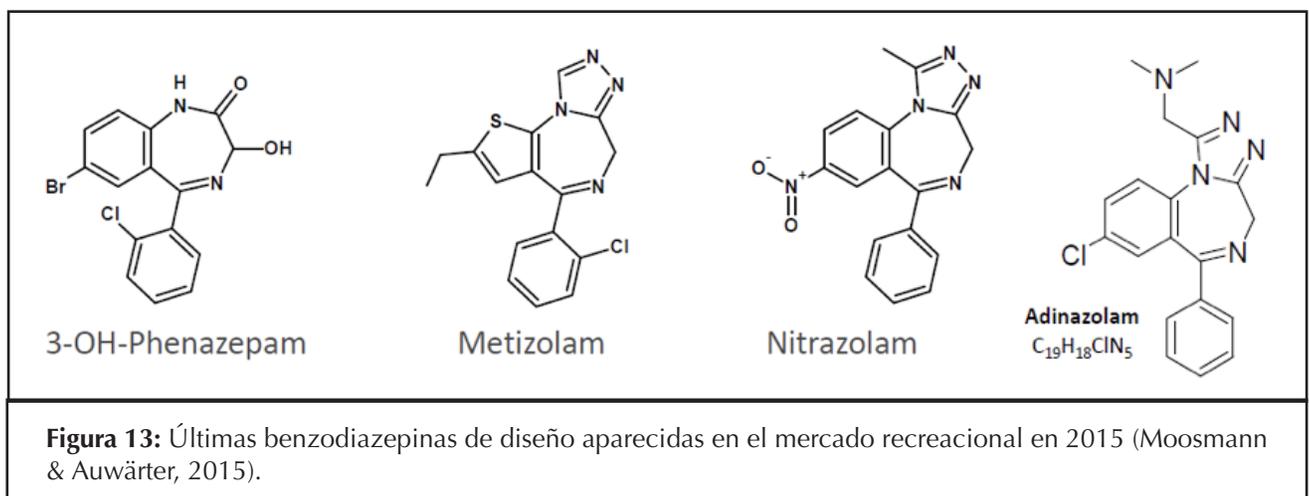
Casi todos estos compuestos han sido sintetizados como candidatos a fármacos por parte de compañías farmacéuticas y su síntesis, así como

datos de experimentación animal de base, están descritas en la literatura, junto con muchos otros compuestos potencialmente viables. Las formulaciones se comercializan en forma de comprimidos, cápsulas ranuradas o papeles secantes (blotters) en diversas dosis, generalmente con vistoso colorido (ver Figura 14). Además, estas drogas son ofrecidas también como polvos puros con precios tan bajos como 5-10 centavos de dólar por dosis.

2.e.1. Aspectos analíticos instrumentales.

Las pruebas inmunoquímicas aplicadas en casos clínicos y de rehabilitación de drogas detectan la mayoría de las benzodiazepinas de diseño con suficiente sensibilidad. Sin embargo, algunas de estas drogas poseen un alto score de reacciones cruzadas con otros congéneres, por ejemplo flubromazolam y diclazepam en suero. La espectrometría de masas resulta necesaria para la confirmación, más aún, debido a que la falta de estándares de referencia no permitiría cubrir las últimas benzodiazepinas de diseño que vayan apareciendo en el mercado recreacional.

Otro aspecto que complica la investigación de estas drogas en sangre y otras matrices biológicas es el



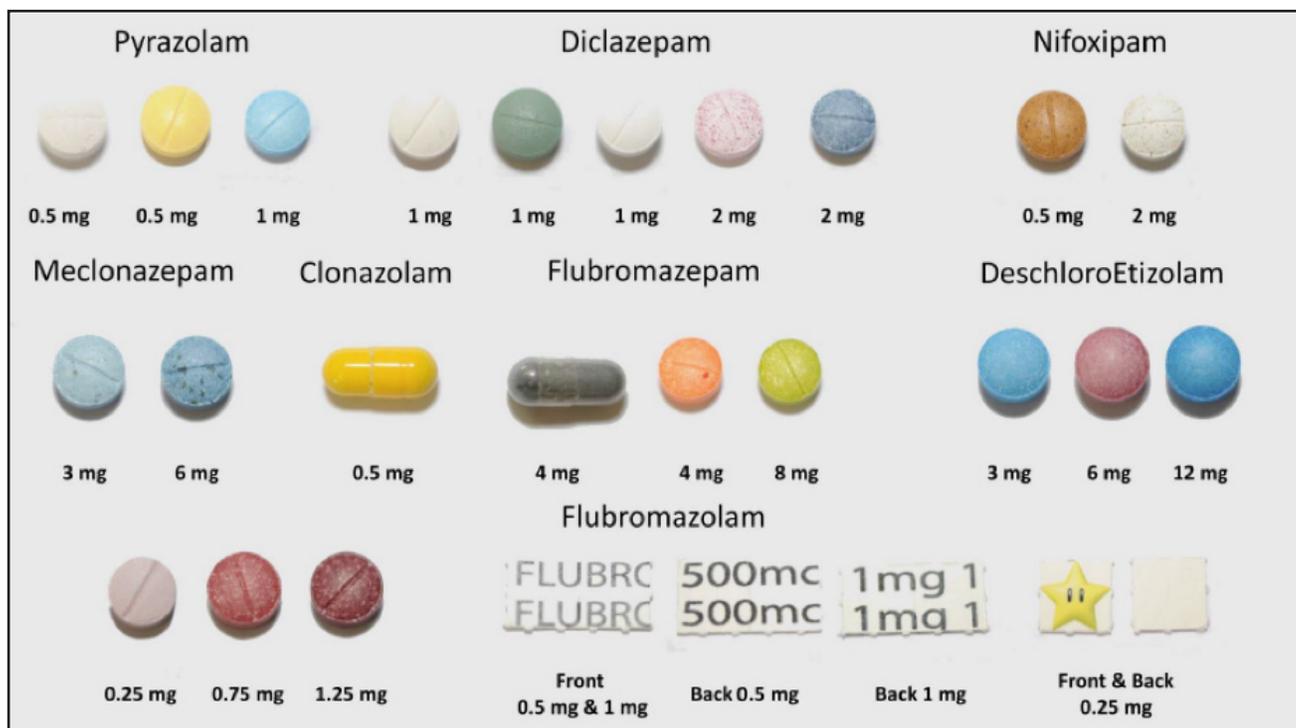


Figura 14: Benzodiazepinas de diseño: presentaciones habituales en el mercado ilícito (Moosmann y Auwärter, 2015).

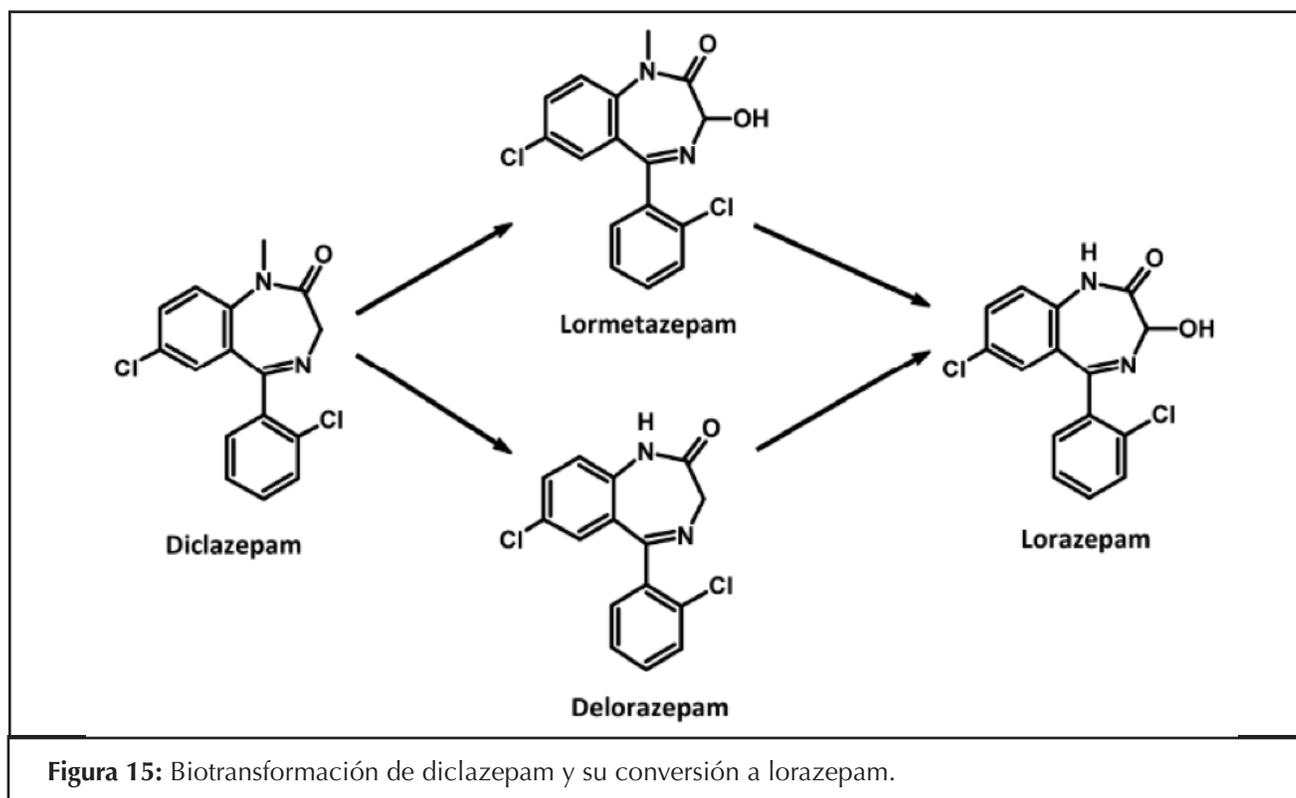


Figura 15: Biotransformación de diclazepam y su conversión a lorazepam.

metabolismo, que genera benzodiazepinas convencionales, distintas al compuesto original o droga madre (ver Figura 15). Por ejemplo, el diclazepam es biotransformado a

razepam, benzodiazepina habitualmente prescrita como ansiolítico.

Moosmann y colaboradores han publicado métodos de detección de

benzodiazepinas de diseño en varias contribuciones que son referidas en esta revisión. Hasta hoy, los autores encuentran que la combinación de los métodos inmunoquímicos segui-

dos de confirmación mediante LC-MS-MS, pueden aportar resultados aceptables (Moosmann et al, 2015).

Otro inconveniente de estas sustancias de diseño radica en su relativamente larga vida media. Esto no solo implica un alargamiento de los efectos buscados sino también de sus efectos residuales o *hang over*, que implican un deterioro de las funciones superiores cognitivas y de coordinación.

En la Figura 16 se observa la cinética de absorción y eliminación en sangre para el pyrazolam. Las otras benzodiazepinas mencionadas poseen también vida media larga, casi todas más allá de las 48 horas.

Los médicos deben evaluar cuidadosamente los resultados aparentemente "falsos positivos". Debido a su alta potencia, compuestos como clonazolam o flubromazolam puede causar fuerte sedación y amnesia a dosis orales tan bajas como 0,5 mg. Tales dosis son muy difíciles de medir en los consumidores. Además, hay usuarios que manipulan sustan-

cia y comprimidos a granel y que, frecuentemente, varían en el contenido del principio activo lo que puede conducir a una sobredosis no intencional y también podría ser motivo de preocupación en casos de sumisión por drogas. La automedicación es lo habitual entre los usuarios de estos compuestos.

La alta disponibilidad de estas sustancias a través de los vendedores en internet y el bajo precio puede facilitar el desarrollo de la adicción en esas poblaciones de consumidores.

Muchas benzodiazepinas clásicas se enumeran en la Lista 4 de la Convención de las Naciones Unidas de 1971. También en la Lista IV de las Sustancias Controladas de EE.UU. Lo que no es claro es, si por analogía, las benzodiazepinas de diseño deberían ser incluidas dentro de las generales de esta Ley.

2e. Drogas misceláneas. GHB (*gamma-hidroxitirato*) Su uso recreacional y en ataques sexuales.

Es un eficaz agente depresor del

sistema nervioso central e hipnótico, no obstante su baja potencia. A pesar de su escasa aplicación en terapéutica, se lo está utilizando en la actualidad como droga objeto de uso indebido.

Como droga de abuso es asequible en forma sólida o líquida (Figura 17). A principio de 2000 la comunidad científica comenzó a prestar atención a esta droga, que se ha popularizado rápidamente, principalmente en Europa y Estados Unidos. Hasta hoy en nuestro país su consumo ha sido escasamente informado, hasta su hallazgo en la causa del festival Time Warp en Buenos Aires, en abril de 2016.

El GHB es utilizado por físico-culturistas como alternativa a los esteroides anabólicos con el objeto de aumentar la masa muscular. Otros lo utilizan en circunstancias recreacionales por los comprobados efectos de euforia, desinhibición y sedación.

El mecanismo de acción no ha sido dilucidado completamente

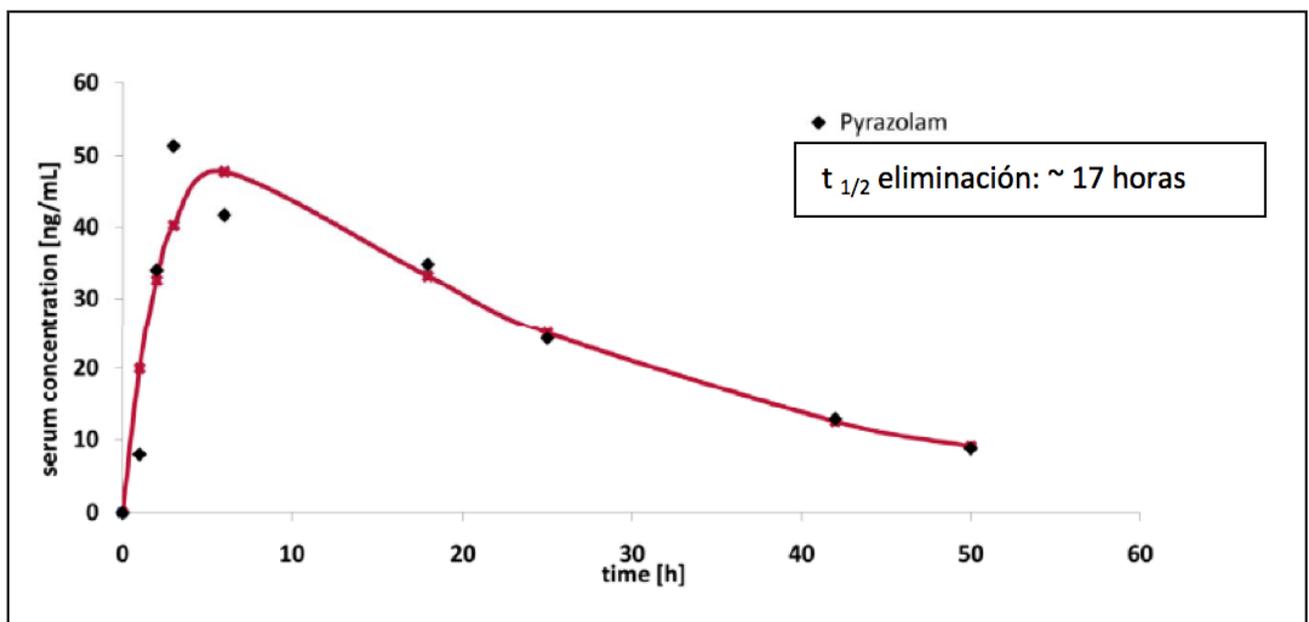


Figura 16: Cinética de absorción y eliminación de pyrazolam en suero. Obsérvese que la droga permanece en niveles detectables más allá de dos días (Moosmann & Awärter, 2015).



Figura 17: Formas en las que se encuentra el GHB en el mercado ilícito.

ración profusa, incontinencia, disturbios visuales, ataxia, bradicardia, hipotensión; respondiendo así a los clásicos efectos colinérgicos. La depresión respiratoria puede ser severa al igual que el grado de inconsciencia; que depende de la respuesta particular del individuo.

La combinación con otro depresor del SNC puede potenciar el síndrome colinérgico y derivar en una parálisis respiratoria. En cuanto a los estimulantes, como el éxtasis, pueden enmascarar los efectos del GHB conduciendo a una re-dosificación de este último, incrementando así el riesgo de intoxicación.

Las respuestas deletéreas varían según la susceptibilidad del individuo. Hay quienes con dosis de 10 mg/kg presentan amnesia e hipotensión; otros requieren mayores dosis. En general la euforia se adquiere con dosis aproximadas a los 25 mg/kg. Se ha informado que la incorporación de 60 mg/kg o más ha provocado coma e inconsciencia permanente que aparece a los 30-40 minutos de incorporada la droga.

Los efectos del GHB aparecen en general a los 10 minutos y el pico máximo en plasma aparece entre 20-45 minutos. Los efectos duran entre 2-5 horas aunque dependen de la dosis. Incorporación de concentraciones altas pueden llevar el efecto a seis horas de duración. Generalmente provocan tolerancia con el uso consuetudinario.

En ocasiones, la sobredosificación puede conducir a vómitos que han resultado en el óbito por ahogamiento.

La UNODC lo ha incluido en el último manual sobre drogas utilizadas en ataques sexuales (UNODC, 2013). Se han publicado varios casos de violaciones en los que las

Warning!



GHB (date rape), 'Special K' and 'Roofies' are "predatory" drugs that can be slipped into your drink easily. Symptoms can include:

- Feeling of rapid drunkenness
- Nausea
- Vomiting
- Loss of inhibition
- Loss of muscle control
- Coma or death

Don't leave your drink unattended.
Don't accept a freebie from a stranger.

If you suspect you've been drugged, freeze your pee & call victim's assistance.

The Hill's Responsible Hospitality Group

learning the
BOULDER
way

hasta hoy, sin embargo se sabe que atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Algunos investigadores se encuentran estudiando en la actualidad su posible acción neurotransmisora o neuromoduladora.

Se acepta que altera la actividad dopaminérgica, dependiendo de la dosis incorporada.

La toxicidad del GHB se caracteriza por náuseas, vómitos, sudoración profusa, incontinencia, disturbios visuales, ataxia, bradicardia, hipotensión; respondiendo así a los clásicos efectos colinérgicos. La depresión respiratoria puede ser severa al igual que el grado de inconsciencia; que depende de la respuesta particular del individuo.

víctimas quedaron imposibilitadas de resistir. Como puede verse en el siguiente afiche, proveniente de un night club europeo, se hace la advertencia respecto de la procedencia de los "tragos" consumidos en este ambiente y el riesgo de agregado de estas drogas sintéticas a los mismos con fines de perpetrar la sumisión química.

■ REFERENCIAS

1. Advisor Council of Misuse Drugs (2014). Synthetic Cannabinoids, ACMD, UK.
2. Australian Crime Commission (2015). Clandestine Laboratories. Illicit Drug Data Report 2013–14
2. Button J. (2015). New psychoactive substances: The benzodiazepine boom. TIAFT Bull. 45: 7-31.
3. Coelho Neto J. (2015). Rapid detection of NBOME's and other NPS on blotter papers by direct ATR-FTIR spectrometry. Forensic Sci Int. 252: 87-92.
4. FDA: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), revised in 2015 <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmetictact/cactfdact/>
5. EMCDDA. European Drug Report. Informe Anual (2015). <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/974/TDAT15001ESN.pdf>.
6. Ferrari LA. (2012). Cannabimiméticos de síntesis. Documento elaborado para la Comisión de Drogodependencia de la Conferencia Episcopal Argentina.
7. Ferrari LA. (2016). Classification of synthetic cannabinoids by its structure and affinity to CB1 receptor. Proposal for a new comparative index: F. Sent to 54th TIAFT World Meeting, Brisbane, Australia, 2016.
8. Ferrari LA (2015). Nuevas drogas de diseño (NPS). Revisión actualizada. Conferencia. XI Congreso Latinoamericano de TIAFT, Universidad Santa María, Arequipa, Perú.
9. Ferrari LA. (1989). Informe final – Narcotics Drugs, UN, pp. 389.
10. Ferrari LA. (2006). Manual de Técnicas en el Laboratorio de Toxicología y Química Forense. Ferrari LA, Giannuzzi L, Editores. Ediciones Praia.
11. Huestis M. (2014). NPS overview. 52nd TIAFT World Meeting, Buenos Aires.
12. Huppertz LM, Bisel P, Westphal F, Franz F, Auwärter V, Moosmann B. (2015). Characterization of the four designer benzodiazepines clonazolam, deschloroetizolam, flubromazolam, meclonazepam, and identification of their in vitro metabolites. Forensic Toxicol, 33: 388-395.
13. Junta Internacional de Fiscalización de Drogas (JIFE). Informe Anual. UNODC, 2016.
14. Kane, C. (2011). bit.ly/sllFaY. Pediatrics, online November 7.
15. Kueppers VB, Cooke CT. (2015). 25i-NBOME related death in Australia: A case report. Forensic Sci Int. 249: e15-18.
16. Kyriakou C et al. (2015). NBOME: new potent hallucinogens – pharmacology, analytical methods, toxicities, fatalities: a review. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 19: 3270-3281.
17. Majchrzak M et al. (2016). Identification and characterization of new designer drug 4-fluoro-PV9 and α -PHP in the seized materials. Forensic Toxicol. 34: 115-124.
18. Mir, A; Obafemi, A; Young, A; Kane, C. (2011). Myocardial infarction associated with use of the synthetic cannabinoid K2. Pediatrics 128: e1622–1627.
19. Moosmann B et al. (2015). Designer benzodiazepines: a new challenge. World Psych.14: 248.
20. Moosmann B, Hutter M, Huppertz LM, Ferlaino S, Redlingshöfer L, Auwärter V. (2013). Characterization of the designer benzodiazepine pyrazolam and its detectability in human serum and urine. Forensic Toxicol, 31: 263-271.
21. Moosmann B, Bisel P, Auwärter V. (2014). Characterization of the designer benzodiazepine diclazepam and preliminary data on its metabolism and pharmacokinetics. Drug Test Anal, 6: 757-763.
22. Moosmann B, Auwärter V. (2015). Designer benzodiazepine metabolism and detection. <http://www.munich2015.com/data/uploads/presentations/s4-01-bjoern-moosmann-nps-nov2015.pdf> Conference Munich.
23. Namera A, Kawamura M, Nakamoto A, Saito T, Nagao M. (2015). Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. Forensic Toxicol 33: 175–194.

24. Perkins AM. (2015). Conferencia Drogas de abuso. Congreso Criminalística-Coltici, Buenos Aires.
25. UNODC. (2013). Recommended methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cannabinoid Receptor Agonists in Seized Materials. ST/NAR/48.
26. Uchiyama N et al. (2013). Proceedings 51st TIAFT WORLD Meeting, Portugal.
27. UNODC. Informe Annual, (2013) (<http://www.unodc.org/lpo-brazil/es/frontpage/2013/10/04-unodc-early-warning-system-records-rapid-increase-in-legal-highs-in-2013.html>)
28. UNODC. (1988). Ensayo de los derivados anfetamínicos ilícitos con anillo sustituido. **ST/NAR/12**.
29. UNODC. (2013). Directrices para el análisis forense de sustancias que facilitan la agresión sexual y otros actos delictivos **ST/NAR/45**.
30. UNODC. (2006). Recommended Methods for the Identification and Analysis of Amphetamine, Methamphetamine and their Ring-substituted Analogues in Seized Materials. ST/NAR 43
31. 25-I-N-BOMe. (2014). Review. 36th ECDD, WHO.
32. Infodrogas-España.(2012).<http://www.infodrogas.org/inf-drogas/drogas-de-sintesis?start>,
33. Wikipedia (2015) http://es.wikipedia.org/wiki/Droga_de_diseño,.

■ GLOSARIO

Entactógeno: Los términos entactógeno y empatógeno son usados para designar a una subclase de sustancias psicoactivas que producen efectos emocionales y sociales similares a aquellos producidos por el MDMA (éxtasis).

Psicodisléptico: Compuesto que produce cambios mentales que distorsionan la percepción normal o que induce alucinaciones. También se denomina psicodélico, psicotomimético, alucinógeno, etc.