

# EL PARADIGMA DE LAS NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

**Laura Alejandra Cocco**

*Doctora en Odontología. Directora de la Licenciatura en Criminalística de la Facultad de Derecho y Ciencias Políticas de la Universidad Católica de La Plata. Profesora titular de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata.*

**Leonel Maximiliano Ortega**

*Doctor en Ciencias Exactas. Profesor titular de la asignatura Física Aplicada de la Licenciatura en Criminalística de la Facultad de Derecho y Ciencias Políticas de la Universidad Católica de La Plata.*

**Gastón Pezzuchi**

*Magíster en Explotación de Datos y Gestión del Conocimiento. Profesor titular de la asignatura Informática Aplicada de la Licenciatura en Criminalística de la Facultad de Derecho y Ciencias Políticas de la Universidad Católica de La Plata.*

**Luis Fernando Rainoldi**

*Bioquímico. Profesor titular de la asignatura Toxicología y Química Legal de la Licenciatura en Criminalística de la Facultad de Derecho y Ciencias Políticas de la Universidad Católica de La Plata.*

**María Emilia Rovira**

*Abogada. Profesora titular de la asignatura Derecho Penal de la Licenciatura en Criminalística de la Facultad de Derecho y Ciencias Políticas de la Universidad Católica de La Plata.*

**Antonella Giuliana Bianchi**

*Licenciada en Criminalística.*

Las nuevas sustancias psicoactivas (NSP) son drogas de diseño que se han convertido en un fenómeno del siglo XXI, debido a su novedad, su estado legal ambiguo, la capacidad de evadir las pruebas toxicológicas, la rápida adaptación a las restricciones legales, el marketing global en Internet y el escaso conocimiento público de sus efectos adversos (Madras, 2016).

Son definidas como drogas individuales en forma pura o en preparaciones complejas que no han sido reguladas por la Convención Única sobre Estupefacientes (1961) ni por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas (1971), pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2015a). Estos compuestos son sustancias no naturales sintetizadas en laboratorios de forma clandestina, de limitado o nulo potencial terapéutico, producidas a partir de variaciones en la estructura química de otras sustancias, como las anfetaminas (Álvarez González, 2016; Ferrari, 2016). Pueden clasificarse conforme a su estructura química, propiedades psicoactivas, objetivos biológicos y por su origen (vegetal, sintético o combinado) (Madras, 2016).

La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2020) clasificó las NSP en los siguientes grupos:

- Aminoindanos: producen efectos empatógenos y entactógenos similares a los de la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), debido a la liberación y la recaptación de la serotonina. El prototipo de aminoindano, 2-aminoindano (2AI), es un análogo cíclico de la anfetamina (ver Figura 1). La estructura del esqueleto 2-AI puede modificarse para producir diversas sustancias químicas mediante la sustitución en el anillo aromático con una variedad de grupos funcionales, o la adición de un puente metilendioxi o N-alkilación; ello genera sustancias como el 5-yodo-2-aminoindano (5-IAI), 5,6-metilendioxi-2-aminoindano (MDAI) y el N-metil-2-aminoindano (NM-2AI).

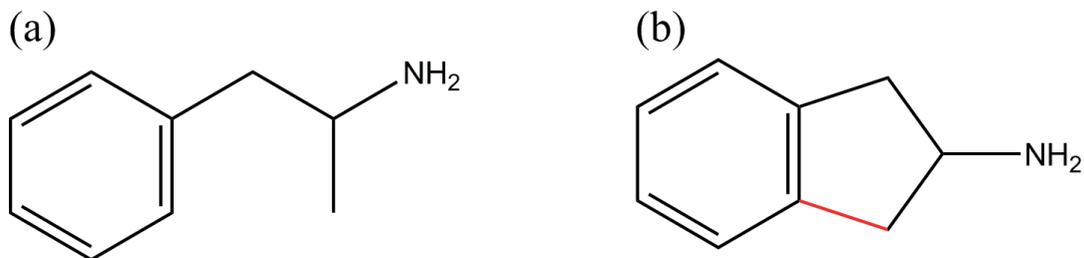


Figura 1. Estructuras químicas de la anfetamina (a) y la 2-aminoindano (2-AI) (b). La diferencia estructural entre la anfetamina (sustancia controlada internacionalmente) y la 2-AI se resalta en rojo (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2020).

- Arilciclohexilaminas: presentan similitud estructural con la fenciclidina (PCP) y la ketamina, actúan predominantemente como estimulantes del sistema nervioso central o como disociativos. Los estimulantes median las acciones de la dopamina, la noradrenalina o la serotonina imitando los efectos de las drogas tradicionales como la cocaína, la anfetamina, la metanfetamina y el éxtasis. Los disociativos forman una clase de alucinógenos que modulan los efectos en el receptor de N-metil-D-

aspartato (NMDA) en el cerebro y producen sentimientos de desprendimiento y disociación de uno mismo y del medio ambiente.

- Cannabinoides sintéticos: tienen características estructurales que permiten la unión a uno de los receptores cannabinoides y producen efectos similares a los del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el único componente psicoactivo conocido en el cannabis. Son comercializados en forma de polvo con nombres como Herbal highs; Spice Gold; Spice Silver; Spice Diamond; K2; Bliss; JWH-018, -073, -250, y Mr. Smiley.
- Los cannabinoides sintéticos que han surgido recientemente muestran una gran diversidad estructural como la APINACA (AKB-48) y la AB-PINACA; posiblemente es una estrategia de los productores para evitar las respuestas legislativas implementadas.
- Catinonas sintéticas: son  $\beta$ -ceto-fenilaminas y químicamente similares a las anfetaminas y metanfetaminas. Actúan predominantemente como estimulantes del sistema nervioso central y son comercializadas con nombres como: químicos de investigación; alimentos para plantas; sales de baño, o limpiadores de vidrios. En general, se presentan en forma de polvo, comprimidos o cristales (de allí su nombre: sales de baño).
- Piperazinas: se han descrito como «productos farmacéuticos fallidos», dado que la 1-bencilpiperazina (BZP) se desarrolló inicialmente como un posible fármaco antidepresivo, pero se descubrió que presentaba propiedades similares a las anfetaminas, por lo que era susceptible de abuso.
- La mayoría de las piperazinas actúan como estimulantes del sistema nervioso central; en casos raros (por ejemplo, MT-45), también pueden actuar como opioides. Estos pertenecen a un grupo químicamente diverso de depresores del sistema nervioso central con características estructurales que permiten la unión a receptores opioides específicos, lo que produce efectos similares a la morfina. Se comercializan con frecuencia como éxtasis; Jax; A2; Benny Bear; Flying Angel; Legal E o Legal X; Pep X, y Pep Love.
- Fenetilaminas: grupo de sustancias con efectos psicoactivos y estimulantes donde se incluyen las anfetaminas, metanfetaminas y MDMA (controladas por la Convención de 1971), y sustancias sustituidas en el anillo, como la serie 2C; anillo anfetaminas sustituidas, como la serie D (por ejemplo, DOI, DOC); benzodifuranos (por ejemplo, Bromo-Dragonfly, 2C-B-Fly); la p-metoximetanfetamina (PMMA), y la 2C-C-NBOMe.
- Estas sustancias actúan como estimulantes del sistema nervioso central o como alucinógenos; median actividades específicas de los receptores de serotonina y producen alucinaciones. Imitan los efectos de las drogas tradicionales, como la 4-bromo-2,5-dimetoxifeniletamina (2C-B), la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y la N, N-dimetiltriptamina (DMT), pero también pueden poseer actividad estimulante residual.

- Las fenetilaminas incluidas en la serie D son más duraderas, más potentes y, según los informes, más propensas a inducir vasoconstricción que otros miembros de la familia de las fenetilaminas.
- Triptaminas: algunas de ellas son neurotransmisores (por ejemplo, serotonina, melatonina y bufotenina), mientras que la mayoría son alucinógenos psicoactivos que se encuentran en plantas, hongos y animales (por ejemplo, la psilocibina N, N-dimetiltriptamina (DMT) y 5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2020).

Durante los últimos años, se ha producido un crecimiento constante en la disponibilidad y el consumo de las NPS, siendo comercializadas en su mayoría a través de plataformas virtuales con nombres de fantasía que no refieren a su composición química, como «mezclas para fumar», «sales de baño», «alimentos vegetales», «repelentes de insectos», «productos químicos de investigación», «ambientadores», «limpiador de joyas», «no apto para consumo humano» o «solo con fines de investigación». Estas denominaciones son una de las estrategias utilizadas por los productores de las nuevas sustancias psicoactivas para eludir la legislación vigente.

Suelen ser combinadas con otros compuestos, ya sean otras variantes de esta clase de drogas como también con las tradicionales (anfetamina, MDMA, cocaína y heroína), productos farmacéuticos y otros adulterantes activos, agentes de corte o subproductos de reacción (Zawilska and Wojcieszak, 2018). Los consumidores desconocen cuáles son las sustancias que están consumiendo y, en consecuencia, los efectos nocivos que pueden generar en la salud (Boletín Oficial de la República Argentina, 2019).

El mayor inconveniente que presenta este tipo de sustancias es su gran variabilidad, es decir, los productores, con el objetivo de eludir la ley, les realizan pequeñas variaciones en sus estructuras moleculares y obtienen de esta manera una nueva sustancia que no se encuentra regulada por la ley vigente.

Este fenómeno puede observarse en las denominadas «olas» o «generaciones» de catinonas sintéticas (ver *Figura 2*), en las cuales fueron sintetizadas distintas sustancias con el objetivo de reemplazar a su precursora. Se puede citar como ejemplo a la mefedrona (4-metilmetcatinona), perteneciente a la «primera generación» de catinonas sintéticas, comercializada en el mercado de las drogas a partir del año 2007. Su surgimiento coincidió con la caída de la disponibilidad y la pureza, como así también con el incremento del precio de las anfetaminas, la cocaína y el éxtasis. Es por ello por lo que se afirma que las catinonas sintéticas son producidas con el objetivo de actuar de manera similar a las sustancias que ya se encuentran legalmente controladas (Álvarez González, 2016).

Inmediatamente después de que la mefedrona comenzara a ser regulada por la ley, los productores de este tipo de sustancias le realizaron pequeñas variaciones en su estructura molecular y sintetizaron un nuevo compuesto denominado 4-metiletcatinona (4-MEC), conformándose la «segunda generación» de catinonas sintéticas. Este compuesto fue comercializado como «reemplazo legal de la mefedrona», «mefedrona-nueva fórmula»

y «mefedrona modificada» (Smith *et al.*, 2016). Si bien presenta sustituyentes con más volumen que su precursora, comparte el mecanismo de acción, por lo que genera en el organismo efectos similares a ella, aunque en menor potencia.

En el año 2010, cuando el 4-MEC fue regulado por la legislación, los productores realizaron la estrategia anteriormente mencionada y obtuvieron como resultado la 3,4-dimetilmetcatinona (3,4 DMMC). Esta sustancia pertenece a la «tercera generación» de las catinonas sintéticas y, si bien a la fecha no se ha determinado con exactitud los efectos que genera en el organismo, debido a su similitud en cuanto a estructura molecular y mecanismo de acción con la mefedrona, su precursora, sería igual de potente que esta (ver Figura 3) (Zawilska, 2018; Corkery *et al.*, 2018; Luethi *et al.*, 2018).

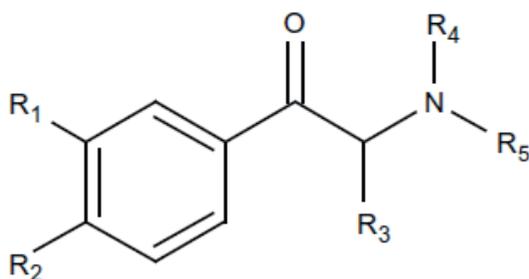


Figura 2. Estructura general de las catinonas sintéticas (Zuba and Adamowicz, 2018).

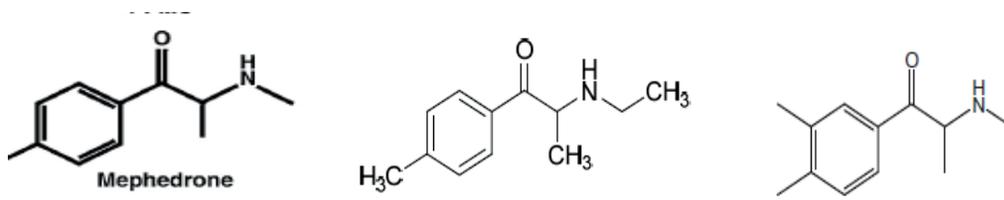


Figura 3. Estructuras químicas de la mefedrona, 4-MEC y el 3,4-DMMC respectivamente (Eshleman *et al.*, 2013; World Health Organization, 2014; Usui *et al.*, 2014).

El artículo 77 del Código Penal de la Nación Argentina establece que el término *estupefacientes* comprende los estupefacientes, psicotrópicos y demás sustancias susceptibles de producir dependencia física o psíquica, que se incluyan en las listas que se elaboren y actualicen periódicamente por decreto del Poder Ejecutivo Nacional (Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación Argentina, 1989).

Con el fin de evitar la libre circulación de las NSP, en nuestro país se implementó, a través del Decreto N.º 772/15 conforme a lo establecido por la Ley de Estupefacientes 23.737, el sistema de fiscalización de grupos químicos para complementar el de sustancias individuales y así brindar una herramienta que dé respuesta a la dinámica del mercado ilícito de las NSP (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2015). Específicamente dicho sistema fue aplicado con la incorporación del grupo químico de las NBOME.

El sistema de fiscalización de sustancias individuales, como su nombre lo indica, consiste en enumerar uno a uno cada compuesto regulado por la ley. En tanto, por *grupo químico* se entiende a aquellas sustancias que presenten características químicas similares y tengan efectos farmacológicos parecidos. De esta forma, la fiscalización de grupos químicos contempla a aquellas sustancias que compartan una estructura química determinada y presenten las variaciones establecidas de acuerdo a criterios técnicos. Por lo tanto, la fiscalización de un determinado grupo químico permite contemplar un amplio número de sustancias que se encuentran en el mercado ilícito de las drogas (Donzelli, 2016).

El marco regulatorio vigente en materia de fiscalización de estupefacientes incluye el Decreto 560/19, que introdujo una lista de grupos químicos y las posibles variaciones (sustituyentes) que cada uno de ellos podría llegar a presentar en torno a una estructura química principal. De acuerdo a esta normativa, en caso de que la sustancia detectada en el laboratorio pericial no se encuentre en la lista individual, se deberá recurrir a la fiscalización genérica con el fin de determinar si ella encuadra dentro de la lista de grupos químicos (Boletín Oficial de la República Argentina, 2019).

Ambos sistemas presentan desventajas: respecto al de fiscalización de sustancias individuales, su inclusión es un proceso largo que no responde adecuadamente al dinamismo del mercado de las NSP, el cual está basado en pruebas en las que se evalúan y examinan los efectos que puede causar un compuesto 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 efectos producidos por el consumo de estas nuevas sustancias ha generado que este proceso revista de gran complejidad. La información sobre las intoxicaciones mortales y las observaciones clínicas de los pacientes intoxicados suelen estar enmascarada por el policonsumo de drogas y porque los consumidores, por lo general, no pueden identificar el contenido exacto de las sustancias que han consumido.

En cuanto al sistema de fiscalización de grupos químicos, la desventaja que presenta es que podría incluir en la lista a sustancias con escaso potencial adictivo o sin efectos fisiológicos, dado que la similitud química no equivale necesariamente a la similitud farmacológica. Teniendo en cuenta que pueden existir diversas variaciones en la estructura molecular básica de una sustancia fiscalizada, es preciso tomar en consideración todas las variaciones posibles al definir el grupo de fiscalización genérica. En lo que respecta a las moléculas pequeñas, este planteamiento parece factible, dado que el número de variaciones posibles es limitado, pero en las sustancias con una estructura molecular mucho mayor, resulta bastante problemático, dado el gran número de variaciones que pueden surgir (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2015b). Es decir que, si bien esta estrategia es abarcativa, a futuro no será suficiente porque el núcleo molecular también podría sufrir una modificación; dicho de otro modo, en un tiempo, es posible encontrar moléculas totalmente diferentes a las actuales pero con efectos similares a estas.

De lo expuesto surge el objetivo del presente proyecto que es evaluar si determinadas especies químicas derivadas del núcleo común de las catinonas sintéticas se encuentran o no incluidas en la normativa vigente. Asimismo, pretendemos evaluar si la ausencia en la regulación normativa es común a las demás familias de las nuevas sustancias psicoactivas, como las fenetilaminas, anfetaminas, cannabinoides sintéticos y demás sustancias que no hayan sido aún reportadas.

Estos objetivos serán llevados a cabo mediante la representación de los núcleos enumerados en la normativa vigente con la utilización de modelos moleculares 3D y una herramienta de *software* denominada CHEMSKETCH.

A estos modelos se les realizarán diferentes modificaciones de tipo geométricas, estéreo-isomería, isomería de grupo o variaciones complejas que podrían incluir fusiones moleculares, formación de aductos, reacciones óxido-reducción, entre otras; con el objetivo de verificar si estos, al sufrir dichas modificaciones, siguen siendo considerados estupefacientes conforme a lo establecido por la Ley 23.737.

La continua emergencia de las NSP plantea un enorme desafío para las políticas de fiscalización de estupefacientes, ya que las variaciones en las estructuras químicas son muy pequeñas, muchas veces se encuentran combinadas con otras sustancias, por lo que requieren de métodos de detección sumamente específicos y sensibles; además, suelen aparecer en el mercado de las drogas de forma esporádica y, al ser sintetizadas en diferentes laboratorios clandestinos, la composición de los productos varía en cada uno de ellos.

En su Informe Mundial sobre las Drogas del año 2009, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito admitió que el control excesivamente estricto de las drogas provocaba una serie de «consecuencias imprevistas» y no buscadas asociadas con la criminalización, como es la sustitución por nuevos compuestos no verificados, el desplazamiento de sustancias prohibidas al mercado ilícito de la calle con posible implicación de círculos de delincuencia organizada, la pérdida de análogos con posibles fines terapéuticos, el aumento del costo de la sustancia y el descenso de la pureza de esta con posible incremento del daño relacionado con la salud; además del contacto necesario con traficantes de otras sustancias, entre muchas otras consecuencias negativas.

Por este motivo, el organismo citado ha recomendado que el diseño de una política legislativa en materia de control de tráfico ilícito de estupefacientes debería tener como objetivo proteger el bienestar y la salud de las personas, por lo que los encargados de dicha aplicación deberían ir más allá de los arrestos y los encarcelamientos, y explorar formas innovadoras para irrumpir el mercado.

Por lo expuesto, el objetivo del presente proyecto es elaborar un criterio mixto que incorpore la caracterización físico-química de las sustancias y sus efectos potenciales, que resulte eficiente para regular los nuevos compuestos que surjan en el mercado de las drogas. Es decir, se propondrá un algoritmo de inclusión y exclusión de sustancias.

## Bibliografía

- Álvarez González, E. (2016). Determinación de drogas de abuso empleadas en sumisión química mediante Cromatografía Líquida Capilar [Trabajo de fin de Máster]. Universidad de Granada, España.
- Boletín Oficial de la República Argentina (2019). Decreto 560/2019. Recuperado de: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/213527/20190815> (último acceso: 30 de mayo de 2020).
- Corkery, J. M., Guirguis, A., Papanti, D. G., Orsolini, L. y Schifano, F. (2018). Synthetic Cathinones—Prevalence and Motivations for Use. En: Zawilska, J. (eds.). *Synthetic cathinones (Current topics in Neurotoxicity, 12)* (pp. 153-189). Cham, Suiza: Springer Nature. DOI: 10.1007/978-3-319-78707-7\_9.
- Donzelli, M. L. (2016). Estupefacientes: Crisis del sistema de listas y posibles soluciones. La ley 2016-D, 1306. Cita en línea: AR/DOC/1943/2016.
- Eshleman, A. J., Wolfrum, K. M., Hatfield, M. G., Johnson, R. A., Murphy, K. V. y Janowsky, A. (2013). Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions. *Biochemical pharmacology*, 85, 1803-1815. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.04.004.
- Ferrari, L. A (2016). Nuevas drogas de diseño psicoactivas (NSP). Estado actual del conocimiento. *Ciencia e investigación*, 66 (2), 33-57.
- Luethi, D., Kolaczynska, K. E., Docci, L., Krahenbuhl, S., Hoener, M. C. y Liechti, M. E. (2018). Pharmacological profile of mephedrone analogs and related new psychoactive substances. *Neuropharmacology*, 134 (parte A), 4-12. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.07.026.
- Madras, B. K. (2016). The Growing Problem of New Psychoactive Substances (NPS). En Baumann, M., Glennon, R. y Wiley, J. (eds.). *Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS). Current Topics in Behavioral Neurosciences. Vol. 32.* Cham, Suiza: Springer.
- Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación Argentina (1984). Código Penal de la Nación Argentina. Recuperado de: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/15000-19999/16546/texact.htm> (último acceso: 29 de mayo de 2020).
- Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación Argentina (1989). Ley 23 737. Recuperado de: <http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/0-4999/138/texact.htm> (último acceso: 28 de mayo del 2020).
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina (2015). Decreto 772/2015. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/decreto\\_772-15.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/decreto_772-15.pdf) (último acceso: 28 de mayo de 2020).
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2009). Informe Mundial sobre las Drogas (Viena: ONUDD). Disponible en: [http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR\\_2009/World\\_Drug\\_Report\\_2009\\_spanish.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2009/World_Drug_Report_2009_spanish.pdf) (último acceso: 28 de mayo del 2020).

- (2015a). Métodos recomendados para la identificación y el análisis de las catinonas sintéticas en los materiales incautados. ST/NAR/49.
  - (2015b). Respuestas jurídicas a las NSP: múltiples enfoques aplicables a un problema complejo. *Global Smart Update*, 14.
  - (2020). Early Warning Advisory of New Psychoactive Substances. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/6bf165ed-82e7-47e0-9eaa-daacc42d99cd> (último acceso: 30 de mayo de 2020).
- Smith, P. R., Cole, R., Hamilton, S., West, K., Morley, S. R. y Maskell, P. D. (2016). Reporting two fatalities associated with the use of 4-methylethcathinone (4-MEC) and a review of the literature. *Journal of Analytical Toxicology*, 40, 553-560. DOI: 10.1093/jat/bkw061.
- Usui, K., Aramaki, T., Hashiyada, M., Hayashizaki, Y. y Funayama, M. (2014). Quantitative analysis of 3,4-dimethylmethcathinone in blood and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a fatal case. *Legal Medicine*, 16 (4), 222-226. DOI: 10.1016/j.legalmed.2014.03.008.
- World Health Organization (2014). 4-methylethcathinone (4-MEC), critical review report. Expert committee on Drug Dependence. 36th ECDD Agenda ítem 4.15.
- Zawilska, J. B. (2018). Concluding remarks: where we are and where do we go from here? En Zawilska J. (eds.). *Synthetic cathinones (Current topics in Neurotoxicity, 12)* (pp. 203-204). Cham, Suiza: Springer Nature. DOI: 10.1007/978-3-319-78707-7\_11.
- Zawilska, J. B. and Wojcieszak, J. (2018). Novel Psychoactive Substances: Classification and General Information. En Zawilska J. (eds.). *Synthetic cathinones (Current topics in Neurotoxicity, 12)* (pp. 11-24). Cham, Suiza: Springer Nature. DOI: 10.1007/978-3-319-78707-7\_2.
- Zuba, D. y Adamowicz, P. (2018). Analytical methods used for identification and determination of synthetic cathinones and their metabolites. En Zawilska J. (eds.). *Synthetic cathinones (Current topics in Neurotoxicity, 12)* (pp. 41-69). Cham, Suiza: Springer Nature. DOI: 10.1007/978-3-319-78707-7\_4