



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**CARACTERIZACIÓN QUÍMICA Y TOXICOLÓGICA DE  
TRIPTAMINAS DE INTERÉS FORENSE**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**CARLOS ADRIAN TÉLLEZ VIEYRA**



**CD. MX .**

**AÑO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

PRESIDENTE	PROF:	PERLA CAROLINA CASTAÑEDA LOPEZ
VOCAL	PROF:	ANDRES NAVARRETE CASTRO
SECRETARIO	PROF:	ALEJANDRA QUIJANO MATEOS
1° SUPLENTE	PROF:	PATRICIA DIAZ ARISTA
2° SUPLENTE	PROF:	ANTONIO ELIAS KURI PINEDA

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

Sede de la Licenciatura en Ciencia Forense

Circuito de Investigación científica S/N. Ciudad Universitaria. CP.  
04510. México, D.F.

**ASESOR DEL TEMA:**

(nombre y firma)

\_\_\_\_\_

Mtra. Alejandra Quijano Mateos

**SUSTENTANTE:**

(nombre y firma)

\_\_\_\_\_

Carlos Adrian Téllez Vieyra

## **ABREVIATURAS Y SIGLAS**

**3-IAA:** Ácido 3-indolacético

**4-AcO-DIPT:** 4-acetoxi-N,N-diisopropiltriptamina

**4-AcO-MIPT:** 4-acetoxi-N-metil-N-isopropiltriptamina

**4-OH-DiPT:** 4-hidroxi-N,N-diisopropiltriptamina

**4-OH-DMT:** Psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina)

**4-OH-MET:** 4-hidroxi-N-metil-N-etiltriptamina

**4-OH-MiPT:** 4-hidroxi-N-metil-N-isopropiltriptamina

**4-OH-trip:** 4-hidroxitriptamina

**4-PO-DMT:** Psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina)

**5-HIAA:** Ácido 5-hidroindolacético

**5-HT:** Serotonina (5-hidroxitriptamina)

**5-HT<sub>1A</sub>:** Receptor de serotonina 1A

**5-HT<sub>2A</sub>:** Receptor de serotonina 2A

**5-MeO-AMT:** 5-metoxi-alfa-metiltriptamina

**5-MeO-DALT:** 5-metoxi-N,N-dialiltriptamina.

**5-MeO-DET:** 5-metoxi-N,N-dietiltriptamina.

**5-MeO-DiPT:** 5-metoxi-N, N-diisopropiltriptamina.

**5-MeO-DMT:** 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina

**5-MeO-DPT:** 5-metoxi-N,N-dipropiltriptamina

**5-MeO-EiPT:** 5-metoxi-N-etil-N-isopropiltriptamina

**5-MeO-MIPT:** 5-metoxi-N-metil-N-isopropiltriptamina

**5-OH-DMT:** Bufotenina (5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina).

**AAPCC TESS:** Sistema de Vigilancia Total de Exposición de la Asociación

Estadounidense de Centros de Control de Envenenamiento, por sus siglas en inglés.

**AAPCC:** Asociación Estadounidense de Centros de Control de Intoxicaciones, por sus siglas en inglés.

**ACDM:** Consejo Consultivo sobre el Uso Indebido de las Drogas, por sus siglas en inglés.

**AET:** Etriptamina (alfa-etil-triptamina).

**AMT:** Alfa-metiltriptamina.

**ARD:** Muertes Relacionadas por restricción, por sus siglas en inglés.

**ATP:** Adenosín trifosfato

**ATR:** Reflectancia total atenuada, por sus siglas en inglés.

**ATV:** Área Tegmental Ventral

**AVAD:** Años de Vida sana perdidos por Alguna Discapacidad.

**BHE:** barrera hematoencefálica

**CE:** Electroforesis capilar, por sus siglas en inglés.

**CI:** ionización química, por sus siglas en inglés.

**CI50:** Concentración inhibitoria 50

**CICAD:** Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas.

**CID:** Disociación inducida por colisión, por sus siglas en inglés.

**CLND:** Detección de nitrógeno por quimioluminiscencia, por sus siglas en inglés.

**Cmax:** Concentración máxima.

**CONADIC:** Comisión Nacional contra las Adicciones.

**CZE-UV:** Ultravioleta de electroforesis de zona capilar, por sus siglas en inglés.

**DAD:** Detección de matriz de diodos, por sus siglas en inglés.

**DALT:** N,N-dialiltriptamina.

**DAT:** Transportador de Dopamina, por sus siglas en inglés.

**DBS:** manchas de sangre seca, por sus siglas en inglés.

**DBT:** N,N-dibutiltriptamina.

**DET:** N, N-dietiltriptamina.

**DiBT:** N,N-diisobutiltriptamina.

**DiPT:** N,N-diisopropiltriptamina.

**DMT:** N, N-dimetiltriptamina.

**DMT-NO:** N-oxido de N,N-dimetiltriptamina.

**DPT:** N,N-dipropiltriptamina.

**EI:** Ionización de electrones, por sus siglas en inglés.

**EMCDDA:** Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías, por sus siglas en inglés.

**ENCODAT:** Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco.

**ESI:** Ionización por Electrospray, por sus siglas en inglés.

**ETA:** Estimulante de tipo anfetamínico.

**FIA:** Análisis de inyección de flujo. por sus siglas en inglés.

**FID:** Detección de ionización de llama, por sus siglas en inglés.

**FL:** fluorescencia.

**FT-IR:** Infrarrojo de transformada de Fourier, por sus siglas en inglés.

**GC/MS:** Cromatografía líquida-espectrometría de masas.

**GC:** Cromatografía de gases, por sus siglas en inglés.

**HPLC:** Cromatografía líquida de alta resolución, por sus siglas en inglés.

**HTR:** Respuesta de movimiento de cabeza (“head-twitch response”)

**IAA:** Ácido indolacético

**IDA:** Adquisición independiente de la información, por sus siglas en inglés.

**IMAO:** Inhibidores de la enzima monoamino oxidasa.

**IP3:** Inositol trifosfato.

**IT:** Trampa de iones, por sus siglas en inglés.

**JIFE:** Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes.

**LC-MS:** Cromatografía líquida-espectrometría de masas.

**LIF (UV):** Fluorescencia inducida por láser (ultravioleta), por sus siglas en inglés.

**LLE:** Extracción líquido-líquido, por sus siglas en inglés.

**LSD:** Dietilamida de ácido lisérgico, por sus siglas en alemán.

**MALDI:** Desorción / ionización láser asistida por matriz, por sus siglas en inglés.

**MAO:** Enzima Monoamino oxidasa

**MDMA:** 3,4-metilendoxi-metanfetamina (anfetamina/éxtasis)

**MEKC:** Cromatografía electrocinética micelar, por sus siglas en inglés.

**MiPT:** N-metil-N-isopropiltriptamina.

**MRM:** Monitoreo de reacción múltiple, por sus siglas en inglés.

**MS/MS:** Espectrometría de masas en tándem ( $MS^n$ ,  $MS^2 = MS/MS$ ), por sus siglas en inglés.

**MS:** Espectrometría de masas, por sus siglas en inglés.

**NET:** transportador de Norepinefrina, por sus siglas en inglés.

**NIDA:** Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas.

**NiPT:** N-isopropiltriptamina.

**NMT:** N-metiltriptamina.

**NSP:** Nueva Sustancia Psicoactiva.

**ONU:** Organización de las Naciones Unidas.

**PC:** Fosfolipasa C.

**PIS:** Iones precursores seleccionados, por sus siglas en inglés.

**PNSD:** Plan Nacional Sobre Drogas.

**PP:** Precipitación de proteína, por sus siglas en inglés.

**Q:** Cuádruplo simple.

**QQQ:** Cuádruplo triple.

**RMN:** Resonancia magnética nuclear, por sus siglas en inglés.

**SERT:** Transportador de serotonina, por sus siglas en inglés.

**SIM:** Monitoreo de iones seleccionados, por sus siglas en inglés.

**SMART:** Programa Global de Vigilancia de las Drogas Sintéticas: Análisis, Informes y Tendencias, por sus siglas en inglés.

**SPE:** Extracción en fase sólida, por sus siglas en inglés.

**SRM:** Monitoreo de reacción seleccionado, por sus siglas en inglés.

**T<sub>1/2</sub>:** Tiempo de vida media.

**TAAR:** Receptores asociados a trazas de aminas, por sus siglas en inglés.

**TFA:** Ácido trifluoroacético, por sus siglas en inglés.

**THBC:** 1,2,3,4-Tetrahidro-beta-carbolina.

**THH:** Tetrahidroharmina.

**TLC:** Cromatografía en capa fina.

**TMS:** Tetrametilsilano

**TOF:** Tiempo de vuelo, por sus siglas en inglés.

**UGT:** UDP-glucuroniltransferasa

**UHPLC:** Cromatografía líquida de ultra alta resolución, por sus siglas en inglés.

**UNODC:** Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen, por sus siglas en inglés.

**UV-Vis:** Ultravioleta-visible,

**VMAT2:** Transportador de monoaminas vesiculares 2, por sus siglas en inglés.



## RESUMEN

El presente trabajo es producto de la revisión de la información actualizada acerca de un grupo de sustancias de abuso emergentes conocidas como triptaminas sintéticas. En los últimos años se ha observado un aumento en el consumo de las llamadas “Nuevas Sustancias Psicoactivas” (NSP) con propiedades alucinógenas con fines recreativos. Dentro del grupo de las NSP se encuentran las triptaminas que, por su alta afinidad al receptor 5HT<sub>2A</sub>, se describen como sustancias psicotrópicas de la clase de alucinógenos serotoninérgicos que producen cambios perceptivos, sensoriales, conductuales y cognitivos. Estos compuestos pueden ser tanto de origen natural como sintético. Las triptaminas naturales se han usado desde la antigüedad con fines terapéuticos, culturales o religiosos; sin embargo, con el paso del tiempo se fueron utilizando para fines recreativos al igual que las triptaminas sintéticas análogas al LSD. Actualmente, debido a su efecto farmacológico similar al de las triptaminas clásicas, su bajo costo de adquisición y los vacíos legales que permiten su comercio despenalizado, los derivados sintéticos de las triptaminas han reemplazado a estas sustancias alucinógenas tradicionales. Como consecuencia de la creciente comercialización de estos compuestos y, por tanto, de su consumo, se han reportado diversos casos de intoxicación y muertes relacionados al uso recreativo de triptaminas sintéticas, lo cual podría representar un riesgo potencial a la salud pública.

Hay escasez de información toxicológica y analítica de estas “sustancias de abuso novedosas”, por lo que el especialista que atiende las emergencias, o bien el toxicólogo forense no sabe cómo actuar cuando se presenta un caso relacionado a estas sustancias. Por lo tanto, es importante el actualizar el conocimiento sobre las propiedades químicas, farmacológicas, toxicológicas y analíticas de las triptaminas sintéticas para conocer más sobre los posibles riesgos de su uso recreativo, como son los efectos a corto y a largo plazo, interacciones y propiedades adictivas (fisiológicas) para poder desarrollar tratamientos adecuados a las intoxicaciones, así como el desarrollo de técnicas adecuadas de detección toxicológica eficaces en la clínica y el ámbito forense.

# INDICE GENERAL

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. SUSTANCIAS DE ABUSO: NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. CLASIFICACIÓN E INCIDENCIA ACTUAL .....	3
<b>1.2. OBJETIVOS.....</b>	<b>7</b>
1.2.1. OBJETIVO GENERAL .....	7
1.2.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	7
<b>2. METODOLOGÍA.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. PROCEDIMIENTO DE BÚSQUEDA .....</b>	<b>8</b>
<b>2.2. MUESTRA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. INFORMACIÓN GENERAL.....</b>	<b>10</b>
<b>3.1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>10</b>
3.1.1. TRIPTAMINAS SINTÉTICAS COMO PROBLEMA DE SALUD INTERNACIONAL .....	10
3.1.1.1. Incidencia, problemas sociales y de salud pública .....	10
3.1.1.2. Situación actual en México .....	12
3.1.2. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LAS PRINCIPALES TRIPTAMINAS ESTUDIADAS.....	14
3.1.2.1. Propiedades de Triptaminas como NSP.....	14
3.1.2.2. Principales Triptaminas naturales estudiadas.....	15
3.1.3. MOTIVO DE USO ACTUAL DE LOS DERIVADOS SINTÉTICOS DE TRIPTAMINA.....	18
3.1.3.1. Transformación en el Uso de Triptaminas: De sustancias Naturales a Sintéticas.....	18
3.1.3.2. Prevalencia de los derivados sintéticos de triptaminas: .....	19
3.1.3.3. Principales Triptaminas Sintéticas:.....	25
<b>3.2. PROPIEDADES QUÍMICAS.....</b>	<b>29</b>
3.2.1. ESTRUCTURA GENERAL DE TRIPTAMINAS .....	29
3.2.1.1. Indolalquilaminas: Definición y características .....	29
3.2.1.2. Síntesis de Indolaminas: .....	32
3.2.2. SISTEMATIZACIÓN DE LAS TRIPTAMINAS COMO NSP:.....	41
3.2.2.1. Clasificación con base en su estructura química.....	41
3.2.2.2. Relación estructura-propiedad de triptaminas.....	45
<b>3.3. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS: TOXICOCINÉTICA DE TRIPTAMINAS .....</b>	<b>48</b>
3.3.1. CINÉTICA DE LOS DERIVADOS SINTÉTICOS DE TRIPTAMINA: .....	48
3.3.2. LIBERACIÓN: FORMAS DE CONSUMO .....	49
3.3.3. ABSORCIÓN:.....	56
3.3.4. DISTRIBUCIÓN: MODELO FARMACOCINÉTICO Y FACTORES DE DISTRIBUCIÓN.....	58
3.3.5. METABOLISMO O BIOTRANSFORMACIÓN .....	61
3.3.6. EXCRECIÓN:.....	73
3.3.7. INTERACCIONES DE TRIPTAMINAS CON IMAO .....	76
<b>3.4. PROPIEDADES TOXICOLÓGICAS: TOXICODINÁMICA .....</b>	<b>78</b>
3.4.1. SEROTONINA COMO TRIPTAMINA ENDÓGENA:.....	78

3.4.1.1.	Biosíntesis, Distribución y Metabolismo.....	78
3.4.1.2.	Función fisiológica y mecanismo de acción .....	80
3.4.1.3.	Receptores de Serotonina .....	82
3.4.2.	MECANISMOS DE ACCIÓN: AFINIDAD Y EFICACIA A RECEPTORES. ....	85
3.4.2.1.	Dianas principales de triptaminas simples.....	85
3.4.2.2.	Mecanismo de Triptaminas simples no sustituidas.....	91
3.4.2.3.	Mecanismo de Triptaminas simples 4-Sustituidas .....	92
3.4.2.4.	Mecanismo de Triptaminas simples 5-Sustituidas .....	93
3.4.3.	EFFECTOS CARACTERÍSTICOS DE TRIPTAMINAS (EN MODELOS ANIMALES Y HUMANOS) .....	94
3.4.3.1.	Efectos generales de triptaminas simples .....	94
3.4.3.2.	Efectos característicos esperados .....	96
3.4.3.3.	Efectos secundarios o adversos .....	100
3.4.3.4.	Efectos letales (toxicidad a dosis típicas).....	102
3.4.4.	FENÓMENOS CONSECUENTES AL USO DE TRIPTAMINAS COMO NSP .....	103
3.4.4.1.	Tolerancia, dependencia y Síndrome de abstinencia .....	103
3.4.5.	INTOXICACIÓN POR TRIPTAMINAS .....	103
3.4.5.1.	Toxicidad aguda y crónica .....	103
3.4.5.2.	Casos de intoxicación por triptaminas.....	105
3.4.6.	CASOS DE MUERTE ASOCIADO A TRIPTAMINAS.....	110
3.4.7.	TRATAMIENTOS POR INTOXICACIÓN O EFECTOS LETALES.....	112
3.4.7.1.	Efectos clínicos importantes .....	112
3.4.7.2.	Atención prehospitalaria .....	112
3.4.7.3.	Cuidados en el departamento de emergencia.....	113
3.4.7.4.	Evaluación toxicológica y gestión.....	113
3.4.7.5.	Terapia farmacológica y Medidas de apoyo. ....	114
<b>3.5.</b>	<b>MÉTODOS DE DETECCIÓN .....</b>	<b>116</b>
3.5.1.	MÉTODOS DE IDENTIFICACIÓN DE TRIPTAMINAS ACTUALES.....	116
3.5.2.	GENERACIÓN DE BIBLIOTECAS ESPECTRALES Y BASES DE DATOS COMPUESTAS .....	121
3.5.3.	PROCEDIMIENTO ESTANDARIZADO DE IDENTIFICACIÓN DE DERIVADOS SINTÉTICOS DE TRIPTAMINAS .....	122
<b>4.</b>	<b><u>DISCUSIÓN.....</u></b>	<b>124</b>
<b>5.</b>	<b><u>CONCLUSIONES .....</u></b>	<b>132</b>
<b>6.</b>	<b><u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u></b>	<b>133</b>
<b>7.</b>	<b><u>ANEXOS .....</u></b>	<b>I</b>
7.1.	Glosario.....	i
7.2.	Tabla de Métodos de Detección .....	xvi

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1 AVAD causados por sustancias de abuso (2015).	1
Figura 2 Estructura molecular de las triptaminas naturales más conocidas.	16
Figura 3 : a) Incautación de LSD y DMT en Puerto Natales, Chile (2018) y b)Parte frontal de paquetes de 2 muestras de píldoras que contiene 5-MeO-MiPT: Corazón (Izquierda) y Estrella (Derecha).	24
Figura 4 Presentación de diferentes triptaminas en el mercado.	25
Figura 5 Estructura molecular de las triptaminas sintéticas de mayor incidencia a 2017.	26
Figura 6 Relación estructural entre triptamina y triptófano. (a) Descarboxilación y (b) Hidroxilación.	29
Figura 7 Estructura general de las triptaminas simples.	30
Figura 8 Estructura química de triptaminas naturales, así como sus respectivos análogos sintéticos.	30
Figura 9 Síntesis de triptaminas vía Abramovitch-Shapiro.	33
Figura 10 Reacción de Friedel-Crafts entre los indoles 2-sustituídos y diversas nitroolefinas como agentes alquilantes.	33
Figura 11 Vía de "Speeter y Anthony" y algunos ejemplos de la generación de productos secundarios.	34
Figura 12 Reacciones de derivados de nitroalqueno.	35
Figura 13 Ejemplo de la ruta de gramina-nitroalcano para la formación de triptaminas $\alpha$ o $\beta$ -sustituídas.	36
Figura 14 Descarboxilación de triptófano en ciclohexanol usando 2-ciclohexen-1-ona como catalizador que produce triptamina.	36
Figura 15 Formación De enantiómeros de triptamina.	38
Figura 16 Comportamiento de los indoles y las triptaminas en presencia de ácidos.	39
Figura 17 Formación de varios productos secundarios diméricos durante la síntesis de indol de Fischer.	40
Figura 18 (A) Autooxidación del indol. (B) Fotooxigenación sensible de L-triptófano.	40
Figura 19 Estructura química general de A) feniletilaminas y B) Triptaminas. <b>¡Error! Marcador no definido.</b>	
Figura 20 Clasificación de indolaminas según Nichols y Clasificación de triptaminas según Fantegrossi.	42
Figura 21 Estructura Química de las ergolinas.	43
Figura 22 Estructura Química de triptaminas no sustituidas en el anillo indol.	44
Figura 23 Estructura Química de triptaminas sustituidas en el carbono 4.	44
Figura 24 Estructura Química de triptaminas sustituidas en el carbono 5.	45
Figura 25 Estructura detallada de las triptaminas simples.	45
Figura 26 Metabolismo propuesto para triptaminas simples no sustituidas, tomando como modelo la biotransformación de DMT en humanos.	63
Figura 27 Metabolismo propuesto para AMT en humanos.	65
Figura 28 Metabolismo propuesto para triptaminas simples 4-sustituidas, tomando como modelo la Biotransformación de psilocibina y psilocina en humanos.	66
Figura 29 Metabolismo de 5-MeO-DMT y 5-OH-DMT en humanos como modelo para biotransformación de triptaminas simples 5-sustituidas.	68
Figura 30 Metabolismo propuesto de 5-MeO-DIPT en humanos.	70
Figura 31 Metabolismo propuesta para 5-MeO-MIPT (modelo de rata).	71
Figura 32 Metabolismo de triptaminas simples e interacciones metabólicas con IMAO (Harmalina).	76
Figura 33 Biosíntesis y Metabolismo de 5-HT.	78
Figura 34 Distribución y Mecanismo de acción de 5-HT en sus diferentes receptores.	79
Figura 35 Modelo integrativo propuesto de los efectos biológicos de los psicodélicos en receptores 5-HT <sub>2</sub> .	90

## INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Número de países que comunicaron incautación de sustancias de abuso (2010-2015).	2
Gráfica 2 Tendencia mundial de las NSP notificadas en el Sistema de Alerta Temprana de la UNODC (2008-2015).	3
Gráfica 3 Tipos de legislación adoptada por región (hasta julio de 2015).	4
Gráfica 4 Proporción de NSP, hasta diciembre de 2016. Sección A "Por efecto farmacológico". Sección B "Por Categoría de Sustancia".	6
Gráfica 5 Tendencias de consumo de sustancias de abuso en la población mexicana (2002-2016).	13

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Estudios sobre prevalencia de NSP de 2009-2016	20
Tabla 2 Lista de las principales triptaminas naturales y sintéticas al 2017.	31
Tabla 3 Principales vías de administración y formas de consumo de las triptaminas de mayor incidencia al 2017, de acuerdo con informes de encuestas a los usuarios.	49
Tabla 4 Dosis típicas, potencia y duración de los efectos de triptaminas de mayor incidencia al 2017.	51
Tabla 5 Dosis típicas, potencia y duración de efectos de triptaminas simples no sustituidas.	53
Tabla 6 Dosis típicas, potencia y duración de efectos de triptaminas simples 4-sustituidas.	54
Tabla 7 Dosis típicas, potencia y duración de los efectos de triptaminas simples 5-sustituidas.	55
Tabla 8 Comparación de absorción de grupos de triptaminas simples.	57
Tabla 9 Datos de distribución de los diferentes grupos de triptaminas simples.	59
Tabla 10 Datos de eliminación de los diferentes grupos de triptaminas simples.	74
Tabla 11 Principales acciones y funciones de la 5-HT.	80
Tabla 12 Clases de receptores 5-HT, mecanismo de acción y respuesta celular.	82
Tabla 13 Principales subtipos de receptores de 5-HT, así como agonistas y antagonistas mejor conocidos.	83
Tabla 14 Principales dianas de acción de las triptaminas simples.	86
Tabla 15 Estudios conductuales en modelos animales para evaluación de efectos alucinógenos.	87
Tabla 16 Comportamiento HTR en ratones en presencia de diferentes inhibiciones, para determinar la actividad alucinógena de diversas triptaminas.	88
Tabla 17 Estudios in vitro del potencial de inhibición de CYP por derivados de triptamina.	88
Tabla 18 Relaciones estructura-actividad farmacodinámica, de los derivados de triptamina.	90
Tabla 19 Diversos mecanismos de acción que presentan las triptaminas simples no sustituidos.	91
Tabla 20 Efectos psicoactivos generales de los derivados de triptamina.	97
Tabla 21 Efectos clínicos deseados y dosis de Triptaminas sintéticas simples no sustituidas.	98
Tabla 22 Efectos clínicos deseados y dosis de Triptaminas sintéticas simples 4-sustituidas.	98
Tabla 23 Efectos clínicos deseados y dosis de Triptaminas sintéticas simples 5-sustituidas.	99
Tabla 24 Efectos secundarios de Triptaminas sintéticas simples.	100
Tabla 25 Casos de intoxicación de triptaminas al 2017.	108
Tabla 26 Casos de muertes asociados a derivados de triptaminas al 2017.	111
Tabla 27 Diferentes métodos y técnicas analíticas utilizados en diversos estudios para el análisis y detección de derivados de triptamina al 2017.	120
Tabla 28 Métodos analíticos desarrollados y validados para análisis cualitativo y cuantitativo de NSP incluyendo Derivados de triptamina, al 2017.	xxii

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Sustancias de abuso: Nuevas Sustancias Psicoactivas

El consumo de sustancias de abuso continúa siendo un problema internacional, como menciona el Informe Mundial sobre Drogas 2017, emitido por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Crimen (UNODC por sus siglas en inglés). En este destaca los perjuicios causados por las sustancias de abuso afectan a nivel económico y social, además del ámbito de salud pública, se reportó que en 2015 cerca de 28 millones de años de AVAD (Años de Vida sana perdidos por Alguna Discapacidad), se perdieron en todo el mundo como resultado de la muerte prematura y la discapacidad causada por uso de sustancias de abuso. (**Figura 1**).

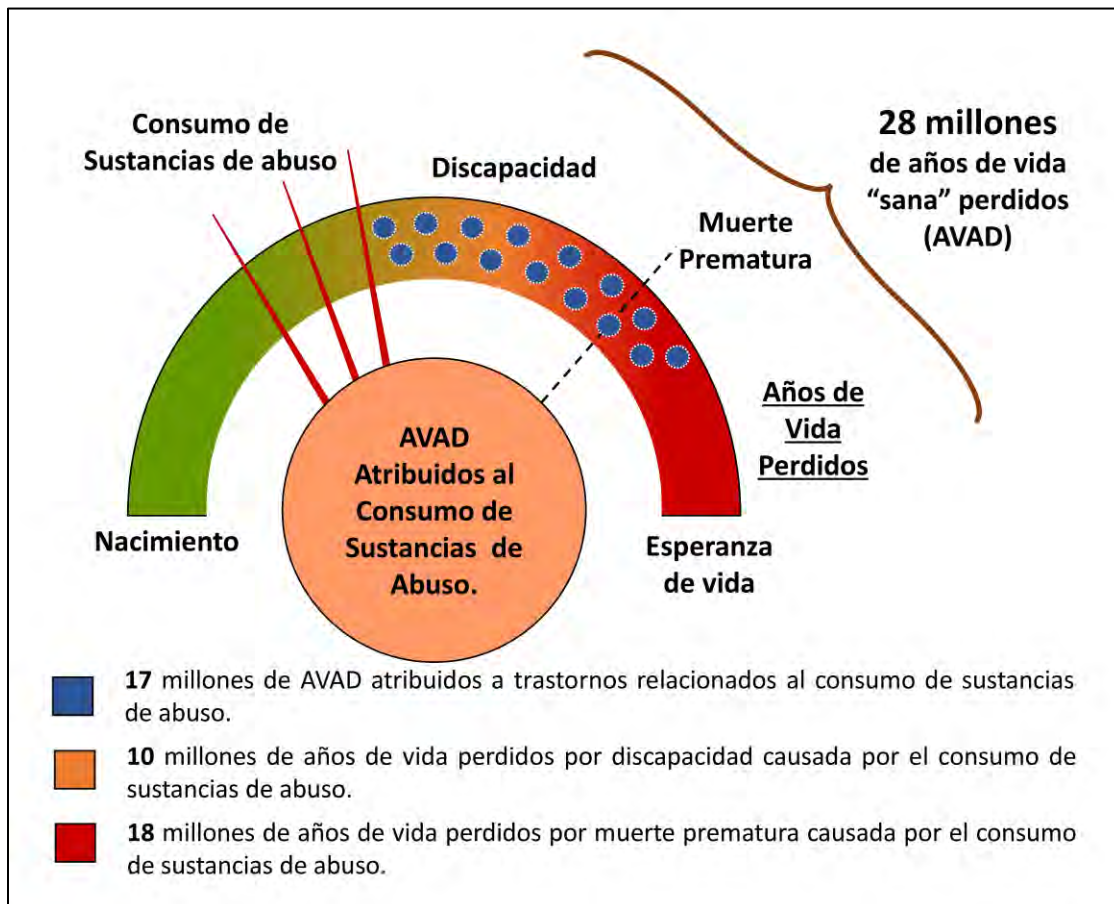
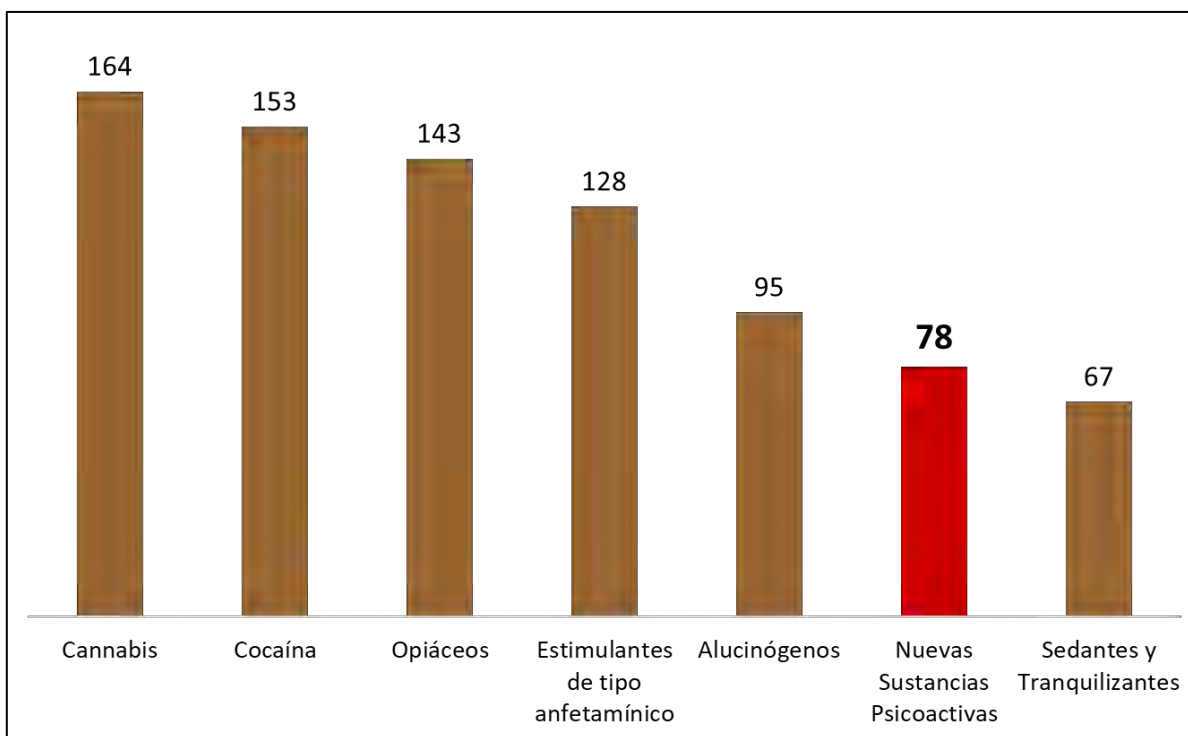


Figura 1 AVAD causados por sustancias de abuso (2015). Modificada y traducida de UNODC (2017) <sup>2</sup>

Las estadísticas actuales (2009-2015) de consumo de sustancias de abuso hacen referencia a un problema reciente, a pesar de que el mercado las sustancias de abuso tradicionales sigue teniendo un impacto a nivel mundial, han surgido nuevos productos catalogados como Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP), como se presenta en la **Gráfica 1**.



*Gráfica 1 Número de países que comunicaron incautación de sustancias de abuso (2010-2015). Modificado de UNODC (2017)<sup>2</sup>*

La información disponible de muchas NSP es limitada, los efectos adversos o riesgos a largo plazo, la cantidad así como la dosificación de las sustancias psicoactivas que contienen algunas NSP aún son desconocidas, por lo cual son consideradas como un riesgo potencial sanitario a la fecha.<sup>2,4</sup>

Por su bajo impacto en el mercado, así como por la deficiencia de información de las NSP, estas sustancias no están debidamente reguladas, y están proliferando a un ritmo sin precedentes, representando un desafío a las políticas en materia de sustancias de abuso.

Con base en lo anterior, la UNODC ha definido a las NSP como:

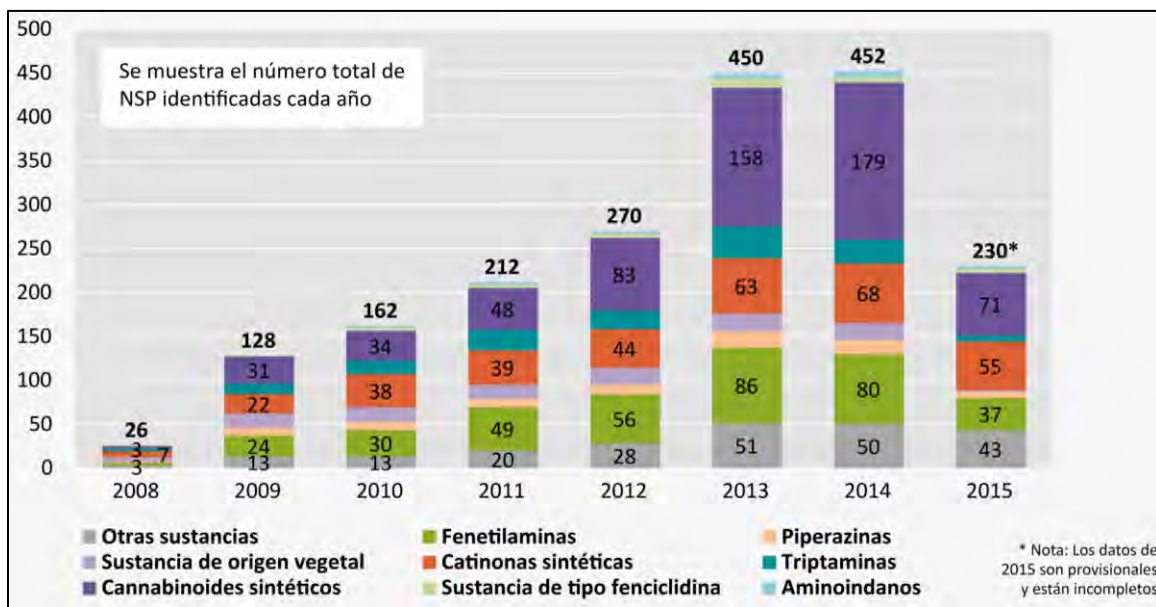
*Sustancias de abuso, ya sea en forma pura o en preparado, que no son controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública.*

El término “nuevas” no se refiere necesariamente a sustancias de reciente aparición – varias NSP fueron sintetizadas por primera vez hace 40 años – pero son sustancias que han llegado a estar disponibles recientemente en el mercado, teniendo nuevas formas de consumo y distribución.<sup>4</sup>

### 1.1.1. Clasificación e incidencia actual

En los últimos años (2009- 2016), las NSP se han establecido en el mercado, su número continúa aumentando y ya supera el número de sustancias sometidas a fiscalización internacional.<sup>5</sup>

En este lapso, hubo 106 países y territorios que informaron la aparición de 739 NSP diferentes al Sistema de Alerta Temprana de la UNODC, como se observa en la **Gráfica 2**.

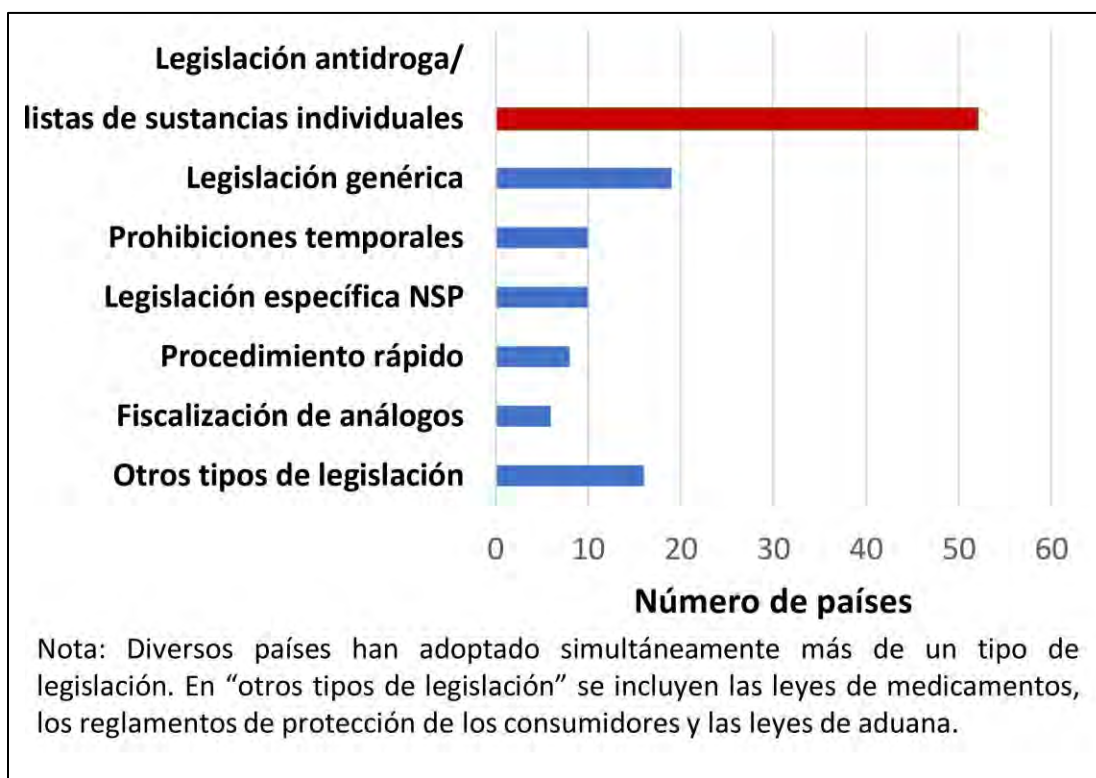


Gráfica 2 Tendencia mundial de las NSP notificadas en el Sistema de Alerta Temprana de la UNODC (2008-2015). Fuente: Post-UNGASS (2016)<sup>6</sup>



Estas NSP se venden en el mercado de las sustancias de abuso sintéticas como alternativas “legales” a las sustancias sometidas a fiscalización internacional.<sup>3,8</sup>

La legislación vigente en materia de las NSP, aunque lenta, presenta avances importantes. Cada país ha adaptado sus marcos legislativos para responder a este problema, como se muestran en la **Gráfica 3**.<sup>8</sup>



*Gráfica 3 Tipos de legislación adoptada por región (hasta julio de 2015). Modificada y traducida de UNODC (2015)<sup>8</sup>*

La legislación antidrogas es la más utilizada a nivel mundial, está enfocada en someter provisionalmente las sustancias a fiscalización hasta obtener más información de sus riesgos y su uso.<sup>5\*</sup>

La UNODC, menciona que en regiones de elevada notificación (Europa y América del Norte), promulgan legislaciones que permitan someter a fiscalización a grupos completos de las NSP, como por ejemplo la legislación genérica. En regiones de

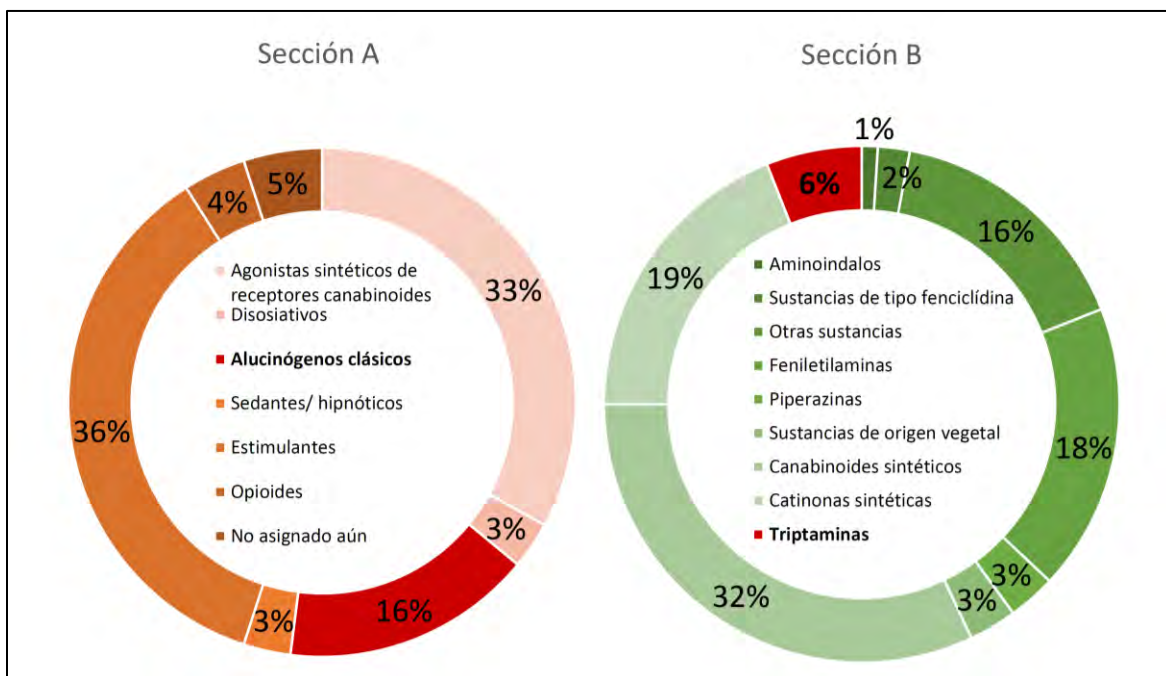
\* Nota al pie: Someter provisionalmente las sustancias a fiscalización hasta obtener más información de riesgos y uso.

escasa notificación de las NSP, se utiliza la legislación antidrogas mediante las “lista de sustancias individuales”. Dentro de este grupo diversos están: Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Islas Caimán, México, Panamá, Perú y Uruguay. Aunque la inclusión de sustancias de manera individual es un proceso largo que no responde al dinamismo del mercado de las NSP.<sup>8</sup>

Para tener un mayor control del monitoreo de las NSP, la UNODC presentó las Categorías de las Nuevas Sustancias Psicoactivas (2014), separándolas en los siguientes grupos: <sup>9</sup>

- Aminoindanos,
- cannabinoides sintéticos,
- catinonas sintéticas,
- ketamina y sustancias tipo fenciclídina,
- fenetilaminas (feniletilaminas),
- piperazinas,
- sustancias de origen vegetal contenidas en especies de plantas como *Kratom*, *Salvia divinorum*,
- triptaminas y
- otras sustancias: Las NSP incluidas en esta categoría son estructuralmente diversas y no encajan en las categorías mencionadas anteriormente, por ejemplo 1,3-dimetil-amilamina (DMAA).

Recientemente las sustancias con efectos alucinógenos constituyen aproximadamente el 16% (hasta diciembre de 2016) de todas las sustancias en el aviso de alerta temprana de la UNODC sobre las NSP (**Gráfica 4, Sección A**). Estas incluyen fenetilaminas (también conocidas como feniletilaminas), y triptaminas.<sup>7,10</sup>



Gráfica 4 Proporción de NSP, hasta diciembre de 2016. Sección A "Por efecto farmacológico". Sección B "Por Categoría de Sustancia". Modificada y traducida de UNODC (2017).<sup>7</sup>

## **1.2. Objetivos**

### **1.2.1. Objetivo general**

Elaborar una revisión sistematizada para obtener información actualizada desde el punto de vista químico y toxicológico sobre triptaminas de interés forense, para identificar a las áreas de oportunidad de investigación que aporten información útil a profesionales tanto en el ámbito de la salud, así como en el forense.

### **1.2.2. Objetivos particulares**

- Reunir información actualizada sobre las nuevas triptaminas sintéticas.
- Analizar la situación actual sobre aspectos químicos y toxicológicos de las triptaminas como Nuevas Sustancias Psicoactivas.
- Identificar las áreas de oportunidad en materia de investigación para profesionales de la salud y del ámbito forense.
- Identificar información relevante para dar a conocer al público en general y generar concientización a largo plazo, tomando en consideración la situación actual de estas sustancias.

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Procedimiento de Búsqueda

Se efectuó una revisión de información actualizada acerca del tema a investigar siguiendo los criterios de búsqueda planteados: Literatura publicada desde el 2010, como fecha límite de búsqueda del 10 de febrero del 2018, en bases de datos como Pubmed (NCBI/ MedLine), Google Academic, Science Direct (Elsevier), Scopus, EMBASE usando palabras clave: "Tryptamines", "AMT", "5-MeO-DMT", "Synthetic Tryptamines", "Hallucinogens tryptamines" "toxicology of tryptamines".

Además, se buscó información publicada en organismos oficiales como: UNODC, EMCDDA, COFEPRIS, PNSD, CICAD, AAPCC, CONADIC / ENCODAT, NIDA, JIFE, ACMD, etcétera. En este último caso, el criterio de selección adicional fue la búsqueda de documentos más actuales (2015-2018) presentados por estos organismos.

Cada artículo o fuente de interés se descargó mediante el programa Mendeley. Posteriormente, con el mismo programa se revisaron, seleccionaron y clasificaron los artículos y documentos mediante los criterios de búsqueda propuestos. Por último, se seleccionó y ordenó la información relevante que cumpliera con los criterios de selección planteados: "La información está enfocada a triptaminas sintéticas", "se detalló información acerca de las características químicas de las triptaminas", "muestra datos de incidencia de consumo y distribución", "expone datos de casos de intoxicación y muerte por triptaminas", "brinda información de los efectos a corto y/o largo plazo del consumo de triptaminas" y/o "presente información acerca de métodos o procedimientos de detección de triptaminas".

## **2.2. Muestra**

Se encontraron un total de 204 artículos relacionados con el tema a investigar que cumplen con los criterios de búsqueda, y con las palabras claves utilizadas en la búsqueda. De estos artículos se excluyeron un total de 41, quedando seleccionados un total de 163 artículos, que cumplieron los criterios de selección y que sirvieron para la elaboración del Trabajo Monográfico de Actualización.

En el caso de la información obtenida en organismos oficiales se encontraron 41 documentos de los cuales se seleccionaron 32, siguiendo los criterios de selección previamente mencionados, siendo esta la muestra utilizada.

### 3. INFORMACIÓN GENERAL

#### 3.1. Antecedentes

##### 3.1.1. Triptaminas sintéticas como problema de salud internacional

###### 3.1.1.1. *Incidencia, problemas sociales y de salud pública*

Dentro del grupo de NSP, se encuentra la categoría de triptaminas, que incluyen a todos aquellos derivados de la triptamina, los cuales están presentes en algunas plantas, hongos y animales; y también pueden ser de origen sintético, siendo estos últimos aquellos que forman parte del grupo de sustancias alucinógenas antes mencionado que ha tenido un aumento en el mercado actual. Estos compuestos son considerados psicotrópicos, por presentar como efectos, cambios tanto en la percepción, como en el pensamiento y estado de ánimo.<sup>11</sup>

Los nuevos derivados de triptamina, están muy poco estudiados, como mencionó la UNODC en 2012, periodo en el que hubo mayor notificación, cuando 4 nuevos derivados de triptaminas se notificaron formalmente al Sistema de Alerta Temprana. A pesar de ser un bajo número, es más que lo notificado en los 3 años previos juntos. La demanda de triptaminas sintéticas ha ganado popularidad debido a sus propiedades alucinógenas y ha reemplazado el consumo de alucinógenos tradicionales.<sup>12</sup> Hasta diciembre de 2016, se determinó que las triptaminas, ocupaban el 6% de las NSP, siendo las sustancias con mayor incidencia después de los cannabinoides sintéticos (32%), las catinonas sintéticas (19%) y las feniletilaminas (18%), como se muestra en la **Gráfica 4, Sección B**.<sup>6</sup> Este grupo de las NSP es considerado como la próxima generación para reemplazar al LSD, como "alternativas legales". Estos derivados de triptaminas, son muy accesibles por internet, en tiendas clandestinas y vendedores callejeros.<sup>12</sup>

Estos compuestos empezaron a popularizarse al poder eludir la legislación vigente debido a su gran diversidad y al ingreso continuo de nuevos derivados de triptamina en el mercado. Por consiguiente, al ser un grupo tan poco estudiado, están regulados de una manera muy genérica, y no se puede llevar a cabo acciones para controlar efectivamente estas NSP.<sup>12</sup>

En 2014, el Consejo Consultivo sobre el Uso Indebido de las Drogas (ACDM), generó una propuesta de nueva definición de compuestos de triptaminas en el contexto del Convenio de Sustancias Psicotrópicas de 1971, regulando con ello sustancias de abuso como alfa-metiltriptamina (AMT) y la N, N-dialil-5-metoxitriptamina (5-MeO-DALT) dentro del alcance de la ley que previamente no estaban fiscalizadas a nivel internacional.<sup>13</sup> Debido a que la N, N-dimetiltriptamina (DMT), la N,N-dietiltriptamina (DET), psilocina (4-OH DMT), psilocibina, bufotenina (5-OH DMT) y etriptamina (alfa-etil-triptamina, AET) son las únicas triptaminas bajo control internacional (enumeradas en el anexo I de la Convención de 1971), mientras que otras sólo están controladas a nivel nacional en varios países.<sup>11,14,15</sup>

El aumento en la incidencia de este grupo de NSP en el mercado ha dado como resultado un aumento de casos de intoxicación y muerte relacionadas con su consumo, llegando a ser un problema a nivel internacional. En la literatura, aunque limitada, se han reportado estudios toxicológicos sobre triptaminas donde se informaban sobre efectos adversos por el uso de “foxy-metoxi”, nombre común de 5-metoxi-N, N-diisopropiltriptamina (5-MeO-DIPT), así como muertes asociadas con el uso de esta y otras triptaminas. De igual manera, la ACDM reportó datos toxicológicos *post mortem* sobre los derivados de triptamina que pasaron de 1 en 2009 a 4 en 2013. La alfa-metiltriptamina (AMT) tiene el mayor número de muertes registradas en el Reino Unido hasta la fecha, con 4 reportados en 2012 y 3 en 2013.<sup>13,16,17</sup>

En consecuencia, se dispone de poca información sobre estos nuevos derivados de triptamina, raramente sujetos a estudios animales o humanos, como son su composición, toxicología, lo que dificulta la evaluación del posible daño potencial a la salud pública y generando una regulación deficiente de las mismas, ya que las triptaminas, todavía no se encuentran dentro de varios documentos de índole nacional y regional como son el Plan Nacional Sobre Drogas de la Legislación Española sobre Drogas, o el Reporte “New Psychoactive Substances 2015” del Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanías (EMCDDA por sus siglas en inglés), e incluso el internacional ya que en su Reporte Mundial sobre Drogas del 2017 la UNODC, solo se limita a mencionarlos muy generalmente.



### 3.1.1.2. Situación actual en México

La incidencia de los nuevos derivados de triptaminas en México, es un tema complejo, que en el transcurso de estos últimos años se ha podido llegar a considerar una señal de alarma. La regulación actual en México maneja las “listas de sustancias individuales” y de acuerdo con lo enlistado en los artículos 235 y 237 de la Ley General de Salud, que menciona las sustancias consideradas como psicotrópicos, dentro de éstas solo se encuentran las siguientes triptaminas: DET, DMT, Psilocina, Psilocibina. Las cuales se encuentran reguladas dentro de la lista I de psicotrópicos<sup>†</sup>.<sup>18,19,20</sup>

Además, la escasa cantidad de triptaminas fiscalizadas destaca el hecho de que los cambios en el alcance de la fiscalización nacional de las sustancias son el resultado de un proceso en el que se evalúan y examinan los riesgos que puede ocasionar una sustancia para determinar si se deberá someter a fiscalización y en qué medida. Para el caso de estas NSP, la escasez de datos científicos y la experiencia necesaria para evaluar los riesgos que implica el consumo de muchas NSP provocará una deficiencia en el proceso de fiscalización de las mismas.<sup>8</sup>

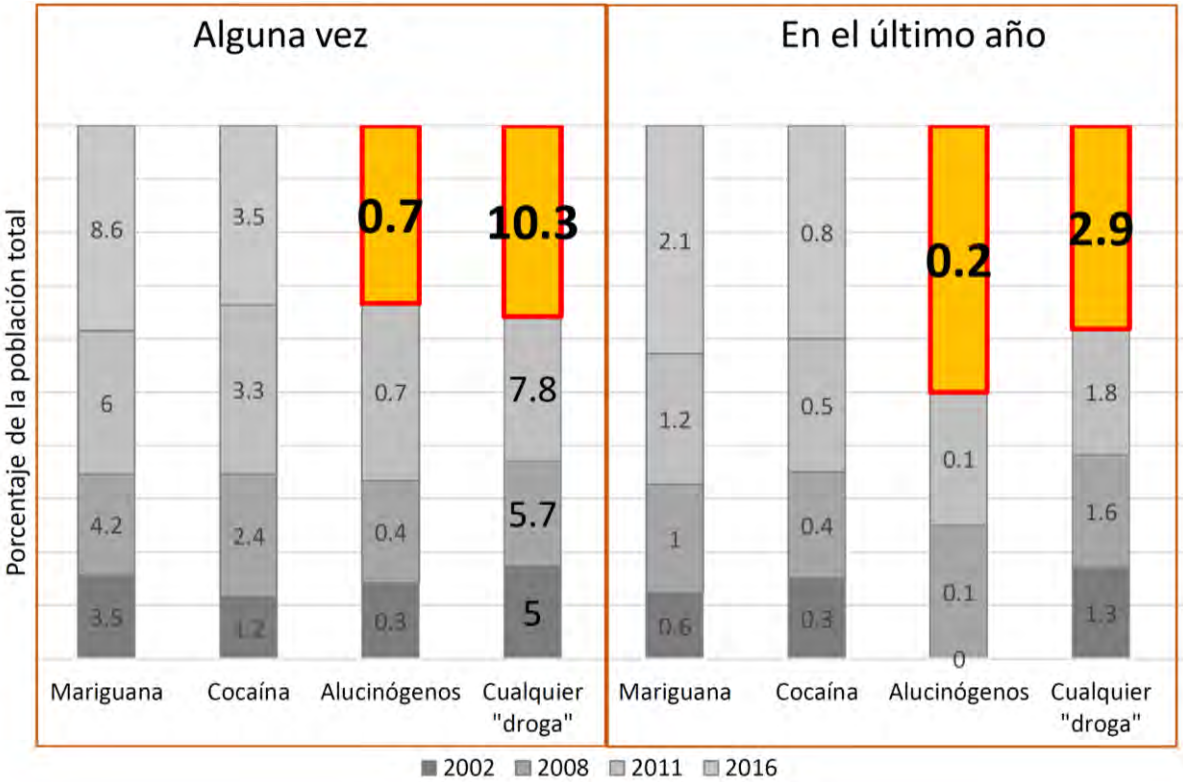
El gobierno de México informó al Sistema de Alerta Temprana sobre nuevas sustancias psicoactivas de la UNODC de la aparición de 26 NSP desde 2008 hasta 2014, principalmente catinonas sintéticas (6), cannabinoides sintéticos (6), sustancias de origen vegetal (6) y piperazinas (3). Según los informes en 2014 las catinonas sintéticas y las piperazinas eran las sustancias de abuso más importantes del mercado de las NSP en el país, siendo ese mismo año sometidas a fiscalización internacional la mefedrona (una catinona sintética), la TFMPP (una piperazina) y el grupo completo de los cannabinoides sintéticos, indicando que no eran relevantes los alucinógenos como son las triptaminas.<sup>8</sup> Sin embargo, como se menciona en la Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco (ENCODAT 2016-2017) en la población mexicana el consumo de sustancias de abuso aumentó significativamente entre el 2011 y el 2016, de 7.8% a 10.3%, y también el consumo

---

<sup>†</sup> Nota al pie: *Sustancias que tienen valor terapéutico escaso o nulo y que, por ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen un problema especialmente grave para la salud pública.*

de alucinógenos presentó un aumento en ese periodo, siendo de 0.3% en 2002 a un 0.7% en 2016, con un incremento de un 0.2% en el último año (2016), como se muestra en la **Gráfica 5**.<sup>21</sup>

De ello deriva que, a pesar de que el consumo de alucinógenos no ha presentado un aumento significativo en estos años, sigue manteniéndose presente en las estadísticas y destaca que en el país se engloban a las triptaminas dentro del grupo de sustancias alucinógenas, por lo cual se tiene poca certeza del efecto a nivel social de estas. A su vez, es relevante ya que, al no considerarse un problema alarmante como el caso de otras sustancias de abuso tradicionales, se dificulta la obtención de información, lo cual no permite que haya una regulación adecuada de las mismas, así como una deficiencia en el tratamiento de casos de intoxicación de estas sustancias.



*Gráfica 5 Tendencias de consumo de sustancias de abuso en la población mexicana (2002-2016). Modificada de ENCODAT (2017).*<sup>21</sup>

### 3.1.2. Descripción general de las principales triptaminas estudiadas

#### 3.1.2.1. *Propiedades de Triptaminas como NSP*

Los derivados sintéticos de triptaminas, conocidos como “Triptaminas” de acuerdo con la clasificación de la UNODC, son una categoría dentro del grupo de NSP. Las Triptaminas incluyen todos aquellos derivados de triptaminas de origen sintético, que por su estructura química se clasifican como moléculas de indolalquilaminas. Sin embargo, para dilucidar las propiedades generales de esta categoría de las NSP, también se utilizan como modelos de estudio algunos análogos, conocidos como triptaminas naturales, como son algunos neurotransmisores (serotonina, melatonina y bufotenina) y alcaloides (DMT, 5-MeO-DMT). Estas triptaminas naturales se encuentran en plantas, hongos y animales.<sup>11</sup>

Estos compuestos, principalmente los derivados sintéticos, se venden en forma de cápsulas, tabletas, polvos o líquidos. Generalmente se consumen mediante la ingestión, inhalación o inyección, dependiendo del tipo de triptamina. Esta categoría de las NSP se caracteriza por actuar predominantemente como sustancias alucinógenas, debido a que median actividades específicas de receptores de serotonina, lo cual puede ser la posible causa de las alucinaciones. Estas sustancias imitan los efectos de sustancias de abuso tradicionales como la 2CD (feniletilamina), y el LSD (sustancia de abuso representativa del grupo de alucinógenos), pero también pueden tener actividad estimulante residual.<sup>11,22</sup>

Las triptaminas, como cualquier alucinógeno, causan alteraciones profundas en la percepción auditiva, visual y sensorial de la realidad del usuario, más no son consideradas como disociativos, debido a que una sustancia disociativa además de distorsionar la percepción del usuario, producen sentimientos de aislamiento y disociación tanto del medioambiente como de sí mismos causados por la alteración de la distribución del neurotransmisor glutamato (percepción del dolor, respuesta al medio ambiente y memoria).<sup>11,22,23</sup>

En consecuencia, las triptaminas al ser consideradas como alucinógenos por su

mecanismo de acción principalmente en los receptores de serotonina<sup>‡</sup>, mediante la interrupción en la interacción de las células nerviosas con el neurotransmisor serotonina<sup>§</sup>, afectan funciones como el estado de ánimo, el sueño, el comportamiento sexual, el apetito, la temperatura corporal, el control muscular y la percepción sensorial. Sus efectos pueden parecerse a los presentados por el consumo de MDMA (éxtasis) y de la cocaína, debido a que éstas últimas afectan en el mecanismo de acción de la serotonina. Aunque las triptaminas, afecta mayoritariamente a la serotonina también pueden aumentar de manera indirecta la dopamina en las vías de recompensa. <sup>11,22,23</sup>

### 3.1.2.2. Principales Triptaminas naturales estudiadas

Las triptaminas naturales que están en la categoría de triptaminas de la UNODC, son compuestos alucinógenos psicoactivos presentes en plantas, hongos y animales. Estas pueden presentarse como infusiones, té, hongos secos o elaborados. De este grupo, las triptaminas naturales más estudiadas son DMT, 5-MeO-DMT, psilocibina, psilocina y bufotenina.<sup>11</sup>

Las triptaminas naturales, son estructuralmente parecidas a la serotonina (**Figura 2**), por lo cual tienen un efecto alucinógeno en el ser humano, a pesar de sus diferentes formas de consumo.

Estos compuestos, se presentan a continuación de acuerdo con su forma de preparación o consumo más conocida, y mediante la cual se estudiaron:

- Ayahuasca (DMT y 5-MeO-DMT):

La Ayahuasca, también conocida como la “vid de las almas”, es una bebida alucinógena elaborada de la planta *Banisteriopsis caapi* en combinación con otras plantas como *Psychotria viridis* o *Diplopterys cabrerana*. Las sustancias responsables del efecto de la bebida se identificaron para *Banisteriopsis caapi*, los alcaloides harmina, harmalina y tetrahydroharmina (THH), todas ellas inhibidoras de

---

<sup>‡</sup> Distribuidos en el Sistema Nervioso Central, específicamente en el Mesencéfalo, en el Área Tegmental Ventral (ATV), la Corteza Cerebral e Hipotálamo.

<sup>§</sup> Relacionado con el control de los sistemas de conducta, percepción y regulación.

la enzima Monoamino Oxidasa (MAO); para *Psychotria viridis* o *Diplopterys cabrerana* son ricas en alcaloides como la N,N-dimetiltriptamina (DMT), 99% de los alcaloides de *Psychotria viridis*, y 5-MeO-DMT.<sup>26,27</sup>

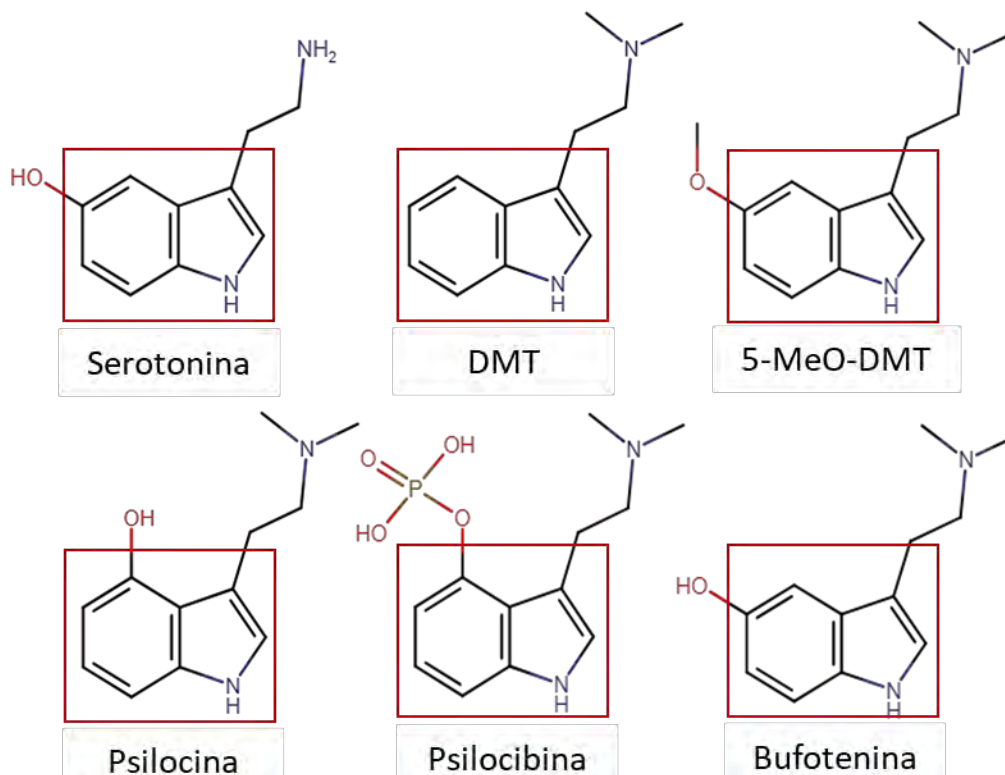


Figura 2 Estructura molecular de las triptaminas naturales más conocidas. Elaboración propia. Fuente: Estructuras químicas tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup> y PubCHEM<sup>25</sup>

Las tribus del Amazonas usaban esta bebida tradicionalmente en ceremonias religiosas. En el norte de Sudamérica su uso es con fines terapéuticos para tratar la dependencia de otras sustancias de abuso y algunas enfermedades físicas. Este té contiene cantidades considerables de DMT (24mg por cada 100ml). Se consume por vía oral, en humanos la DMT se inactiva rápidamente por la MAO en hígado e intestino, sin embargo, la harmina y harmalina previenen la degradación del DMT, y se destaca el hecho de que la combinación de ambas plantas mejora los efectos alucinógenos.<sup>26,27</sup>

La DMT también se ha detectado endógenamente en cantidades mínimas, en cerebro, en sangre y orina de humanos sanos y otros mamíferos. La DMT está

regulada en Reino Unido como sustancia de clase A y en EUA como medicamento de la lista I, también en EUA se protege el uso de esta en la preparación de la Ayahuasca para usos religiosos.<sup>28,29</sup>

- *Psilocybe spp* (Psilocibina y Psilocina)

Esta familia de hongos alucinógenos, conocidos como “Hongos Mágicos”, son los más comunes que contienen triptaminas, aunque también las especies *Conocybe spp* e *Hygrocybe spp*. Se encuentran distribuidos a nivel internacional, utilizados por pueblos indígenas en ceremonias religiosas, principalmente en México, Colombia, así como en India, Japón, Nueva Guinea y Australia.<sup>30</sup>

Los *Psilocybe spp*, especialmente *Psilocybe cubensis*, contienen dos principales compuestos alucinógenos psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) y la psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina).<sup>30</sup>

Ambos compuestos están controlados en la Lista I del Convenio de 1971 de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas. Sin embargo, el control de los hongos que contienen estas sustancias se interpreta de manera diferente en toda Europa y en EUA. En este último, las esporas de las setas alucinógenas siguen siendo legales (salvo en California).<sup>30</sup>

- Bufotenina

La bufotenina o 5-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina (5-OH-DMT), es un derivado N-alquilado de serotonina. El 5-OH-DMT y su derivado 5-MeO-DMT son los principales compuestos psicoactivos de la secreción del sapo del desierto de Sonora, *Bufo alvarius*, el cual se ha utilizado para la producción de tabaco alucinógeno en Sur América. También es un componente de las semillas de *Anadenanthera colubrina* y *Anadenanthera peregrina*. Las semillas de *Anadenanthera* han sido utilizadas como un ingrediente en preparaciones de tabaco psicodélico por culturas indígenas del Caribe, América Central y del Sur.<sup>25,27</sup>

Varias triptaminas como 5-MeO-DMT se han detectado como compuestos endógenos humanos, aunque su función biológica no está clara. El 5-MeO-DMT se ha detectado en la glándula pineal humana, así como en la orina. En el caso de la

bufotenina que proviene de la desmetilación oxidativa del 5-MeO-DMT, se ha encontrado en los cerebros, el plasma y la orina de pacientes esquizofrénicos, este compuesto se ha utilizado como una herramienta en los estudios del SNC.<sup>25,28</sup>

### 3.1.3. Motivo de uso actual de los Derivados Sintéticos de Triptamina

#### 3.1.3.1. *Transformación en el Uso de Triptaminas: De sustancias Naturales a Sintéticas*

El uso de sustancias alucinógenas se ha practicado por la humanidad durante miles de años, en diversas culturas para diversos propósitos, principalmente en un contexto terapéutico, cultural y religioso; este último mediante la alteración de la conciencia induciendo estados de aislamiento de la realidad y alucinaciones a las que se les denominaban “clarividencias místicas”.<sup>22,31</sup>

De diversas plantas se extraían estas sustancias alucinógenas, como es la mezcalina (una feniletilamina), la psilocibina y la ibogaína; estos dos últimos compuestos son estructuralmente parecidos a la serotonina. Estas plantas se utilizaban sobre todo en rituales sociales además de los religiosos, y su disponibilidad dependía del clima y las condiciones del suelo de la zona. Sin embargo, el uso de triptaminas naturales se generalizó en los años cincuenta en los Estados Unidos, mientras que las triptaminas sintéticas aparecieron en el mercado de sustancias de abuso ilícitas sólo a lo largo de los años noventa.<sup>22</sup>

El desarrollo del mercado de las triptaminas como sustancias de abuso, comenzó con dos hechos importantes, el desarrollo del LSD y el uso de triptaminas naturales para fines recreativos. El desarrollo del LSD ocurrió durante 1938, cuando el químico Albert Hofmann, que trabajaba en los laboratorios farmacéuticos de la Corporación Sandoz en Suiza, sintetizó el LSD por primera vez. Como consecuencia de la investigación de compuestos derivados del ácido lisérgico\*\* con propiedades terapéuticas. En su búsqueda, Hoffman creó más de 2 docenas de moléculas derivadas del *ergot*, y fue hasta la síntesis del compuesto número 25,

---

\*\* Precursor de varios alcaloides naturales, proveniente del cornezuelo de centeno, mejor conocido como “*ergot*”, un hongo parásito denominado *Claviceps purpurea*.

que denominaron *Lyserg- Saure-Diathylamid-25*, que al tener una estructura molecular y mecanismo de acción similar a la serotonina, fue candidata para la evaluación de su potencial terapéutico en alcohólicos y pacientes con psicopatologías. Cinco años después de la síntesis del LSD, al ingerir accidentalmente una pequeña cantidad, Hofmann descubrió las propiedades alucinógenas del compuesto. La entrada del LSD al mercado, al poseer estos efectos secundarios y al ser una sustancia sintética que se puede producir en cualquier lugar, provocó un gran interés y uso entre los jóvenes, lo que generó una mayor distribución y disponibilidad de alucinógenos en la población, y desencadenó su abuso, especialmente en los años sesenta aumentó dramáticamente. En consecuencia, en 1966, el LSD fue prohibido y en 1970 fue reclasificado como una sustancia controlada de la Lista I para evitar su creciente uso recreativo.<sup>22,32-34</sup>

Posteriormente, las triptaminas naturales atrajeron la atención de los investigadores occidentales, y a partir de estas triptaminas naturales milenarias conocidas se crearon nuevas sustancias psicoactivas sintéticas mediante la alteración de su estructura química. Como caso relevante, el químico Alexander Shulgin sintetizó varios cientos de triptaminas sustituidas, y se sabe que unas 50 son psicoactivas y actualmente se usan con fines recreativos. La síntesis, la dosis y los efectos adversos se describen en su libro "TIHKAL" (Triptaminas: He conocido y amado) escrito en 1997. El efecto tanto de la amplia diversidad de compuestos, así como del mercado de alucinógenos que se generó con la salida del LSD, fue el incremento en el uso de triptaminas como sustancias de abuso, y en su propagación.<sup>11,22</sup>

#### *3.1.3.2. Prevalencia de los derivados sintéticos de triptaminas:*

La prevalencia de los alucinógenos en especial de las triptaminas, aunque es menor al de otras NSP (estimulantes o cannabinoides sintéticos), hay un marcado incremento en el número de sustancias alucinógenas disponibles en el mercado. Este hecho, se sustenta en los datos presentados por los organismos internacionales, ACDM y UNODC, hasta 2016, se enumeran las triptaminas más relevantes en el mercado: AMT, AET, DMT, DET, 4-OH-DMT, 4-PO-DMT, 5-OH-DMT, 5-MeO-DALT, 5-MeO-DIPT.<sup>11,14,15</sup>



Sin embargo, la recopilación y el análisis de estadísticas a nivel global sobre la incidencia de este grupo de las NSP, no es muy ágil, por lo que se han elaborado diversos trabajos donde abarcan las principales triptaminas consumidas por los usuarios, complementando la información sobre la incidencia de triptaminas. Estos trabajos se resumen en la **Tabla 1**.

<b>Autores</b>	<b>Estudio Realizado</b>	<b>Datos relevantes</b>	<b>Duración</b>
<b>Palamar J.J. y colaboradores</b>	Encuesta epidemiológica para estimar la prevalencia del uso de NSP en EU	Individuos de los 50 estados de EUA y distrito de Colombia n= 2423	2009-2013
<b>Winstock A. y colaboradores</b>	Estudio global mediante encuestas en línea para comparar la prevalencia de 4 sustancias de abuso	Individuos de Reino Unido, Australia, EUA y países de la zona europea. n= 22,289	2012
<b>Matthews A. y colaboradores</b>	Entrevistas a consumidores frecuentes de psicoestimulantes para estimar la incidencia de tres clases de NSP más utilizadas entre los consumidores	Individuos entrevistados como parte de la EDRS en 2012 (n= 607) y 2013 (n=653). N= 1260.	2012-2013
<b>Ferris, J. A. y colaboradores</b>	Descripción del comportamiento de compra de los usuarios de <i>cryptomarket</i> mediante la “Encuesta Mundial de Drogas” 2014	Individuos de 57 países. n= 3794	2014
<b>Nurmi, J. y colaboradores</b>	Análisis de ventas de sustancias de abuso ilícitas en la red anónima de Tor, los datos fueron recopilados de Silkkitie, la versión finlandesa de Silk Road	Datos de información sobre vendedores (n=260) y productos (n=3823)	2014-2015
<b>Soussan, C. y colaboradores</b>	Encuesta sobre el historial de consumo de sustancias de abuso, las actitudes, las motivaciones para su uso y el índice de bienestar de la OMS-5	Muestra de usuarios internacionales. n=619. Casos de sustancias de abuso reportados n=1551	2014-2015
<b>Van Hout, M. C. y colaboradores</b>	Análisis de las opiniones y perspectivas de usuarios en foros de <i>cryptomarkets</i> sobre los proveedores y productos de NSP dentro de la comunidad de la Web oculta	Se seleccionaron <i>cryptomarkets</i> que tenían la mayoría de los vendedores que vendían NSP en abril de 2016.	2016

*Tabla 1 Estudios sobre prevalencia de NSP de 2009-2016. \*EDRS: Sistema de Reportes Relacionado con las Drogas (Australia). Elaboración propia. Fuentes en la tabla.*

Las investigaciones realizadas mostraron resultados importantes de la prevalencia de las NSP, y destaca información relevante de los derivados de triptamina, como:

Palamar J.J. y colaboradores mencionan datos de encuestas epidemiológicas de una muestra representativa nacional de individuos en los EE. UU. Un total de 2423 sujetos (1.2% de los entrevistados) informaron sobre el uso de 57 NSP. Las clases más comunes de sustancias de abuso informadas fueron las triptaminas (2037 sujetos), las fenetilaminas psicodélicas (447) y los cannabinoides sintéticos (118). Los derivados de triptamina (principalmente DMT) fueron las más comunes, seguido por las fenetilaminas psicodélicas (por ejemplo, Serie 2C) y cannabinoides sintéticos.<sup>35</sup>

En 2014, Winstock y colaboradores realizaron un estudio global, basado en encuestas anónimas en línea, realizados entre noviembre y diciembre de 2012 a un total de 22,289 sujetos, y tenía como objetivo comparar la prevalencia de DMT con la Ketamina, el LSD y setas alucinógenas. El estudio reveló que la proporción de nuevos consumidores de DMT era más alta que la de los nuevos usuarios de ketamina, LSD y hongos alucinógenos, a partir de lo cual se sugiere que DMT es más popular para aquellos que buscan una alternativa a los alucinógenos tradicionales <sup>12,36</sup>

Matthews A. y colaboradores, entre 2014 y 2015 entrevistaron a consumidores frecuentes de psicoestimulantes. En las entrevistas se menciona que: algunas NSP son populares en el uso continuo, los consumidores tienden a sustituir las sustancias de abuso tradicionales por NSP, lo que mantiene su popularidad en el mercado. De un total de 1260 consumidores, 39% consumieron LSD y 13% DMT. Se encontraron efectos similares para la comparación de fenetilaminas alucinógenas con LSD. Los efectos del LSD se calificaron como más placenteros que el 2C-I y el 2C-B y la probabilidad de un uso posterior se calificó como mayor para el LSD. Por el contrario, no hubo diferencias entre LSD y DMT en términos de efectos positivos, pero la DMT se evaluó como menor en términos de efectos negativos agudos y efectos de descenso negativos.<sup>37</sup>

Ferris, J. A. y colaboradores se enfocaron en el estudio del comportamiento de

compra de los usuarios en *cryptomarkets*<sup>††</sup> mediante la Encuesta Mundial de Drogas que se completó a fines de 2014 por una muestra autoseleccionada que informó haber accedido a los medicamentos a través de *cryptomarkets* en los últimos 12 meses (N=3794). Cincuenta y siete diferentes países de residencia estuvieron representados de los cuales, seis de ellos: Alemania (21,6%), Reino Unido (18,3%), Francia (11,9%), Estados Unidos (11,4%), Australia (6,3%) y los Países Bajos (5,3%). representan las tres cuartas partes (74,8%) de la muestra. Los usuarios consumían más de una sustancia de abuso. Las triptaminas más comunes entre usuarios de *cryptomarket* fueron: hongos mágicos (psilocina y psilocibina) 54%, y la DMT 19.5%.<sup>38</sup>

Por su parte Nurmi, J. y colaboradores llevaron a cabo un estudio de 11 meses, en el cual analizaron las ventas de sustancias de abuso ilícitas en la red anónima de Tor, los datos fueron recopilados de Silkkitie, la versión finlandesa de Silk Road, rastreando el sitio web a diario desde el mes de noviembre de 2014 al mes de septiembre de 2015. Los datos incluyen información sobre vendedores (n=260) y productos (n=3823). Los vendedores de Silkkitie han categorizado sus productos como estimulantes, cannabis, opiáceos, entactógenos, psicodélicos, disociativos, depresores y otros productos farmacéuticos, y destacan dentro de psicodélicos las triptaminas más frecuentes: DMT, AMT, hongos alucinógenos, ayahuasca, 5-MeO-DIPT, 5-MeO-MIPT.<sup>39</sup>

Mediante encuesta de usuarios internacionales de NSP (n=619) Soussan, C. y colaboradores encontraron que el uso de alucinógenos fue sustancialmente motivado por la autoexploración y el logro espiritual, además se mostraron niveles muy bajos de potencial de adicción, mientras que los cannabinoides sintéticos fueron los menos consumidos y los menos susceptibles de ser utilizados nuevamente, y su consumo estuvo motivado principalmente por circunstancias tales como la disponibilidad y la legalidad. La gran parte de los usuarios habían tenido un policonsumo de NSP, lo que generó que el número total de casos de sustancias de abuso reportados por los 619 encuestados fuera de 1551, de los cuales 409 (66.2%)

---

<sup>††</sup> Son plataformas digitales que usan software anónimo (por ejemplo, Tor) y criptomonedas (por ejemplo, Bitcoin) para facilitar el comercio de bienes y servicios, especialmente sustancias de abuso ilícitas.

reportaron tres casos, 112 (18.1%) dos casos y 98 (15.8%), un caso. Los grupos de sustancias que se presentaron con mayor frecuencia fueron los alucinógenos (40.5%), los estimulantes (22.9%) y los disociativos (10.1%). Los tres NSP más comunes fueron metoxetamina (110 casos), 25i-NBOMe (66 casos) y 4-AcO-DMT (65 casos). Las triptaminas más comunes de NSP fueron 4-AcO-DMT (10.3%), 4-HO-DET (7.0% ) y 5-MeO-MiPT (4.0%).<sup>40</sup>

Por último, Van Hout, M. C. y colaboradores exploraron y caracterizaron las opiniones y perspectivas de los usuarios en foros de *cryptomarket* sobre los proveedores y productos de NSP dentro del contexto de la dinámica de la comunidad de la Web oculta. Se hizo una referencia cruzada de esta lista de NSP disponible en *cryptomarkets* en ese momento, con los informes de alerta temprana del EMCDDA y las revisiones actualizadas sobre las tendencias de NSP. Se seleccionaron cuatro *cryptomarkets* (Alphabay; Valhalla; Nucleus; Dreammarket) que tenían a la mayoría de los vendedores que proveían las NSP en abril de 2016. En la categoría de alucinógenos las principales triptaminas vendidas en los *criptomarkets* fueron: 5-MeO-MiPT, 4-AcO-DMT, 5-MeO-DMT, 4-OH-MiPT, 4-AcO-MET, 4-AcO-DET, 5-MeO-DIPT. Así como, las principales triptaminas discutidas en los foros fueron: 4-AcO-DMT, 5-MeO-DMT, 4-OH-MET, 5-MeO-MiPT, DMT, 4-AcO-DET, 4-OH-DiPT, 4-AcO-DiPT; y las triptaminas mencionadas por los usuarios de *cryptomarket* fueron 4-HO-MET, 5-MeO-MiPT y 4-AcO-DMT.<sup>41</sup>

Estos estudios en conjunto sugieren la prevalencia de triptaminas, aunque es difícil de determinar con exactitud, se ha concluido que aumentó. Este hecho se fundamenta, además de los datos anteriores, en ciertos factores que a continuación se enumeran:

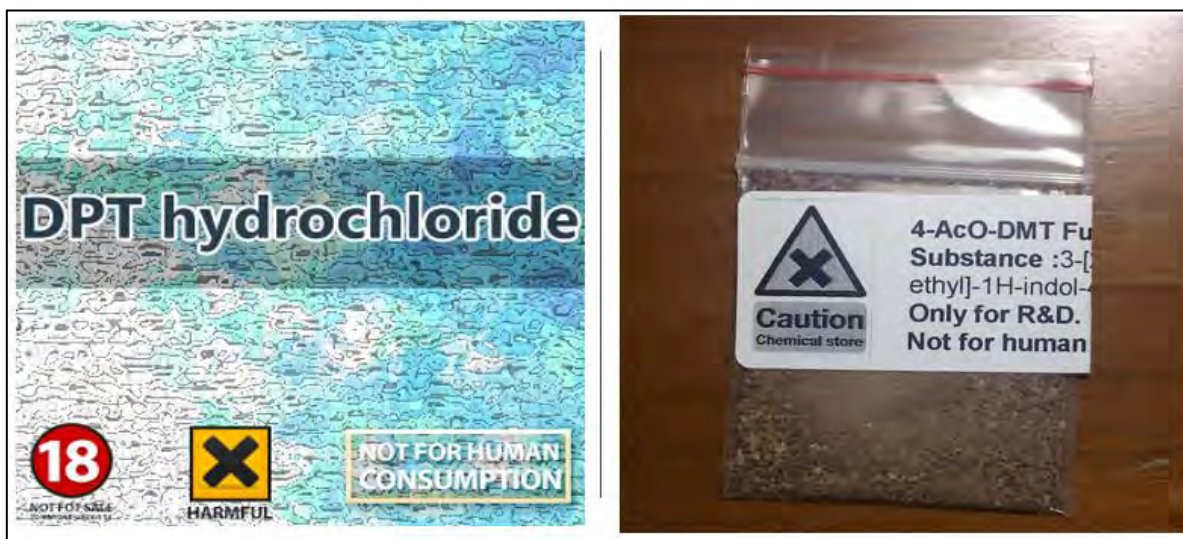
- Los derivados de triptamina son considerados como una alternativa legal para reemplazar el LSD, a su vez, son muy accesibles por internet y tiendas callejeras. Como se mencionó, estos compuestos comenzaron a utilizarse mayoritariamente por el hecho de que no se encuentran fiscalizados, eludiendo así la legislación vigente, dado el diverso número de derivados de triptaminas.<sup>12</sup>

- El perfil subjetivo de DMT (caracterizado por altas calificaciones de efectos positivos y bajas calificaciones de efectos negativos) comparado con otros alucinógenos (hongos mágicos, LSD, ketamina). Por lo tanto, puede haber un mayor potencial para el uso de DMT para expandirse entre los consumidores habituales de sustancias de abuso. Además, el riesgo de dependencia de DMT permanece bajo, es decir, un bajo potencial de abuso.<sup>36</sup>
- En su comercialización, su composición no es conocida, se brinda poca información en el paquete, que en su mayoría es incorrecta, y se les presenta como inofensivas, por lo cual el usuario no conoce realmente que está consumiendo, lo que constituye un riesgo potencial (**Figura 3**).<sup>42</sup>



Figura 3 : a) Incautación de LSD y DMT en Puerto Natales, Chile (2018) Fuente: PATAGONIAD (2018)<sup>43</sup> y b) Parte frontal de paquetes de 2 muestras de píldoras que contiene 5-MeO-MiPT: Corazón (Izquierda) y Estrella (Derecha). Fuente: Fabregat et al. (2017).<sup>44</sup>

Además, estos productos muestran leyendas en las etiquetas como son “No apto para consumo humano” o “Producto químico para fines de investigación”, como método alternativo para eludir la legislación vigente, como se aprecia en la **Figura 4**. En la ilustración, se muestra del lado izquierdo el producto comercializado de manera legal por empresas que importan sustancias destinadas a la investigación y aplicaciones forenses; mientras que a la derecha se encuentra un producto muy parecido, posteo en un blog de consumidores de sustancias de abuso, lo que denota el mal empleo de estas sustancias, y la deficiencia es su fiscalización.<sup>42</sup>



*Figura 4 Presentación de diferentes triptaminas en el mercado. Fuente: Imagen izquierda: EuroChems (2017)<sup>45</sup> y Maidan Chemicals Ltd (2018)<sup>46</sup>. Imagen derecha: Foros web Blue Light<sup>47</sup> y TeamLiquid<sup>48</sup>*

Las triptaminas, tienen en general un precio menor a diferencia de otras sustancias de abuso tradicionales, y su estructura molecular permite a los usuarios eludir las pruebas clínicas de rutina para su identificación.<sup>42</sup>

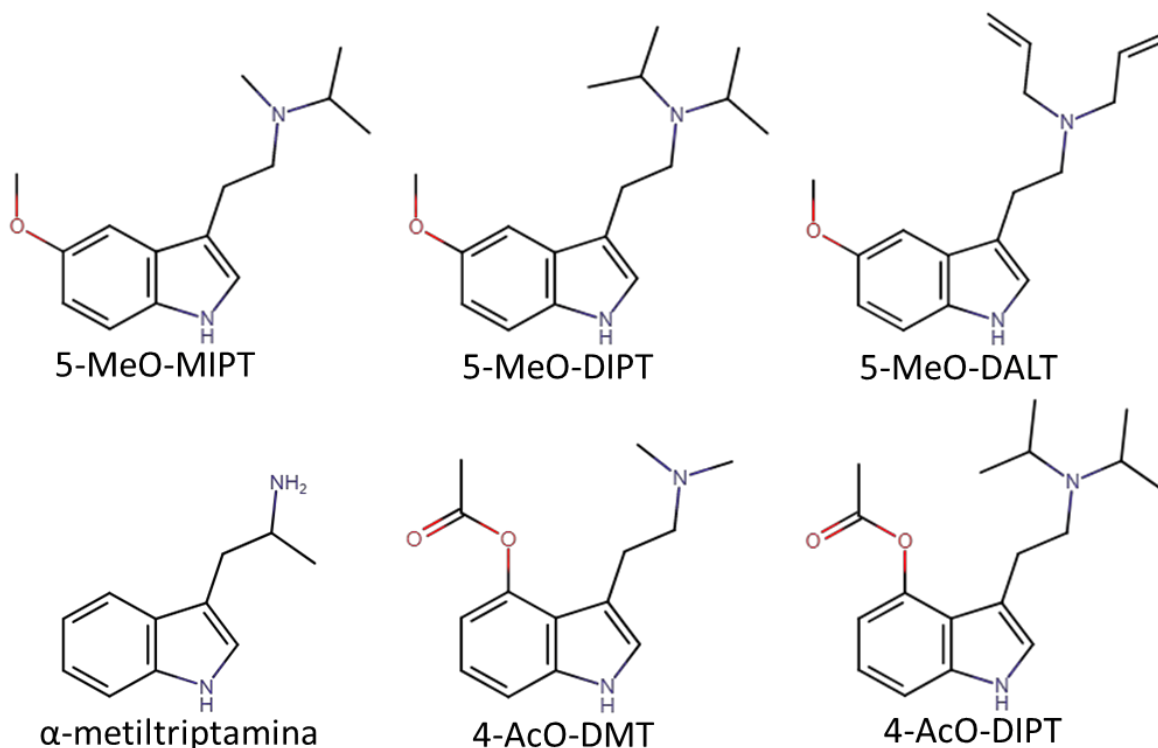
### *3.1.3.3. Principales Triptaminas Sintéticas:*

Para determinar cuáles son las triptaminas con mayor incidencia en el mercado actual de sustancias de abuso, de 2009 a 2017, se consideraron las estadísticas presentadas por los diversos trabajos de encuestas y entrevistas epidemiológicas a usuarios de las NSP. En este periodo, así como los datos de los organismos

internacionales, mencionados en secciones anteriores del presente escrito. El resultado fue la obtención de un grupo de triptaminas tanto de origen natural (**Figura 2**) como sintéticas (**Figura 5**), que derivan de la DMT y de otras triptaminas naturales, que se han informado como NSP, de mayor incidencia, e incluyen:

- De origen natural: DMT, 4-OH-DMT, 4-PO-DMT, 5-MeO-DMT, 5-OH-DMT.
- De origen sintético: 5-MeO-MiPT, 5-MeO-DIPT, 4-AcO-DMT, AMT, 5-MeO-DALT y 4-AcO-DIPT, una parte de ellas ya se están estudiando en la actualidad (2015-1017).

Algunas de estas son conocidas por nombres coloquiales, como son “Foxy-Metoxi” (5-MeO-DIPT), “Alpha” y “O-DMS” (5-MeO-AMT) y “5-MeO” (5-MeO-DMT).<sup>11</sup>



*Figura 5 Estructura molecular de las triptaminas sintéticas de mayor incidencia a 2017. Elaboración propia. Fuente: Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup> y PubCHEM<sup>25</sup>, de Gibbons 2012<sup>49</sup> y Shulgin 1997<sup>50</sup>.*

De manera general, se menciona información relevante de estas triptaminas sintéticas:

- $\alpha$ -metiltryptamina (AMT)

Este derivado, fue desarrollado en la década de 1960 por Upjohn, en la Unión Soviética, así como su homólogo alfa-etiltryptamina (AET), ambos como inhibidores efectivos de la monoaminooxidasa y se estudió su potencial como antihipertensivos. Tanto el AMT como el AET, se comercializaron en esa década como antihipertensivos, con el nombre de *Indopan* y *Monase*, respectivamente. Posteriormente, se demostró que el valor terapéutico era reducido en ambos compuestos, por lo cual se retiraron del mercado. Sin embargo, su incidencia en la población como “droga de diseño” aumentó en la década de 1990 debido a sus propiedades alucinógenas y a su estado legal no regulado. La alfa-metiltryptamina y su homólogo AET, se regularizaron en 2005 como sustancia controlada de la Lista I, en los Estados Unidos y para 2016, se encuentra regulada la AMT en varios países como Australia, Dinamarca, Alemania, Reino Unido, EUA, Finlandia. Actualmente en 2017, la AET se encuentra regulada por convenciones internacionales (Lista Verde de Estupefacientes).<sup>12,25,50</sup>

- 5-MeO-DIPT

Esta es una de las triptaminas sintéticas con mayor prevalencia, así como sus análogos DiPT (N,N-diisopropiltryptamina) y 4-OH-DIPT (4-hidroxi-N,N-diisopropiltryptamina). La 5-metoxi-N,N-diisopropiltryptamina o “foxy” se informó que comenzó a utilizarse en 1999 como sustancia de abuso entre los jóvenes, y aumentó su incidencia con los años. En 2013, la DEA informó la aplicación de la ley de las incautaciones de este compuesto. Hasta que en 2005 la Administración para el Control de Drogas (DEA por sus siglas en inglés) fiscalizó la 5-MeO-DIPT y su análogo natural 5-MeO-DMT, junto con la AMT, y los incluyó en la lista I de medicamentos. Posteriormente, se ha colocado como sustancia controlada en algunos países como China, Dinamarca, Alemania, Grecia, Japón y Suecia. Actualmente no está regulada por convenciones internacionales. El control de este compuesto ha promovido el surgimiento de otra triptamina, la 5-metoxi-N-metil-N-isopropiltryptamina, derivado de 5-MeO-DMT que cambia un N grupo metil por N-isopropil.<sup>25,44,51</sup>



- 5-MeO-MiPT

Este compuesto, así como sus derivados MiPT y 4-OH-MiPT, fueron sintetizados y descritos por Alexander Shulgin en su libro TiHKAL. El 5-MeO-MiPT ha sido reportado en episodios de intoxicación. En España, fue informado por el Sistema de Alerta Temprana (EWS) en 2016, y su primera detección tuvo lugar en abril de 2015. Actualmente, no está regulada por convenciones internacionales, sólo está regulada en China, Reino Unido y EUA. <sup>25,44,50</sup>

- 5-MeO-DALT

La 5-metoxi-N,N-dialiltriptamina, sintetizada por Alex Shulguin, en la década de 1990, es un sustituido relacionado con 5-MeO-DIPT y N,N-dialiltriptamina (DALT). Se ha informado su uso como sustancia de abuso. Actualmente no está regulada por convenciones internacionales, sólo está regulada en China, Japón, Reino Unido y Suecia. <sup>50,52,53</sup>

- 4-AcO-DMT y 4-AcO-DIPT

La 4-AcO-DMT es un derivado de triptamina análogo a la psilocibina y la psilocina. Este compuesto fue sintetizado y patentado por Sandoz durante la investigación de Albert Hoffman en 1938. A pesar de esto, es un derivado con un historial de uso limitado. En cuanto a su estado legal actualmente no está regulada por convenciones internacionales, y en algunos países (Australia, Estados Unidos, Reino Unido, Italia y Suecia) está regulado bajo ambigüedad, como análogo de compuestos fiscalizados. El 4-AcO-DIPT, es un derivado de triptamina análogo a la psilocibina y la psilocina, se tiene poca información de prevalencia de consumo y tampoco está regulada por convenciones internacionales. <sup>25,54</sup>

## 3.2. Propiedades Químicas

### 3.2.1. Estructura general de triptaminas

#### 3.2.1.1. Indolalquilaminas: Definición y características

Los derivados sintéticos tienen como base la estructura de la triptamina, la cual es un alcaloide de tipo mono amina natural presente en animales y plantas, químicamente relacionados con el triptófano, un aminoácido, cuya estructura se basa en la estructura del anillo indol. Las triptaminas naturales suelen derivarse del aminoácido triptófano por una variedad de vías biosintéticas como, por ejemplo, por descarboxilación de triptófano, presente en diversos seres vivos (plantas, animales, hongos, microorganismos), tal como se observa en la **Figura 6**.<sup>55-58</sup>

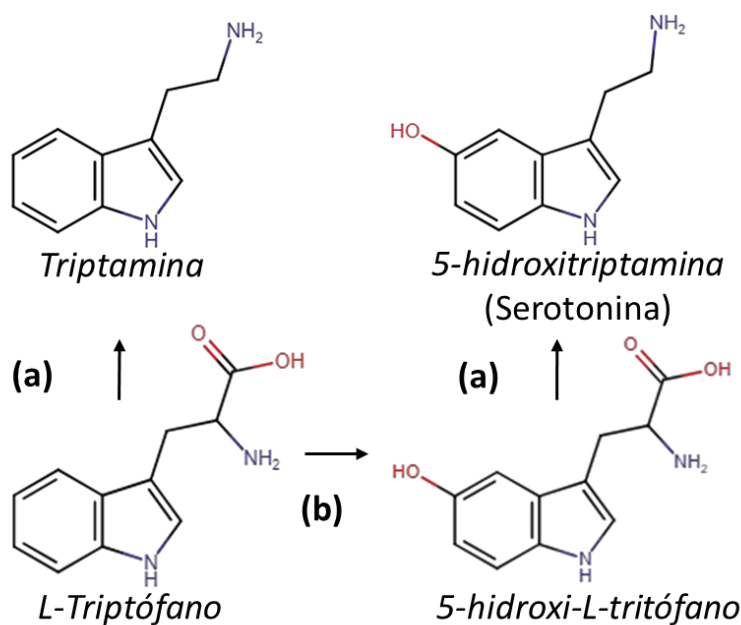
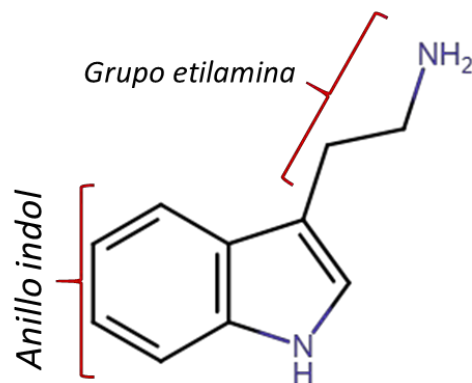


Figura 6 Relación estructural entre triptamina y triptófano. (a) Descarboxilación y (b) Hidroxilación. Modificada y traducida de Araujo (2015)<sup>59</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup> y PubChem<sup>25</sup>.

De tal modo que, las triptaminas así como sus derivados, contiene una estructura de anillo indol, y es la principal característica estructural que proporciona las propiedades alucinógenas a estos compuestos. Este anillo es una combinación bicíclica de un anillo pirrol y un anillo benceno, unido a un grupo amino por una cadena lateral de dos carbonos denominado *grupo etilamina*, en triptaminas simples (**Figura 7**). A los compuestos que comparten esta estructura, se les denomina de acuerdo con la nomenclatura sistemática de la IUPAC, como *indolaminas*.<sup>56,57,60</sup>

Figura 7 Estructura general de las triptaminas simples. Elaboración propia. Fuente: Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup> y PubCHEM<sup>25</sup>, de Tittarelli 2015<sup>57</sup> y Shulgin 1997<sup>50</sup>.



Las triptaminas naturales incluyen a la serotonina y a la melatonina, así como alucinógenos presentes en plantas y hongos, DMT y psilocibina, respectivamente. Debido a que muchas triptaminas naturales son alucinógenas, las triptaminas sintéticas de diseño se han desarrollado a partir de variantes químicas de triptaminas naturales, como se observa en la **Figura 8**.<sup>55,58,60</sup>

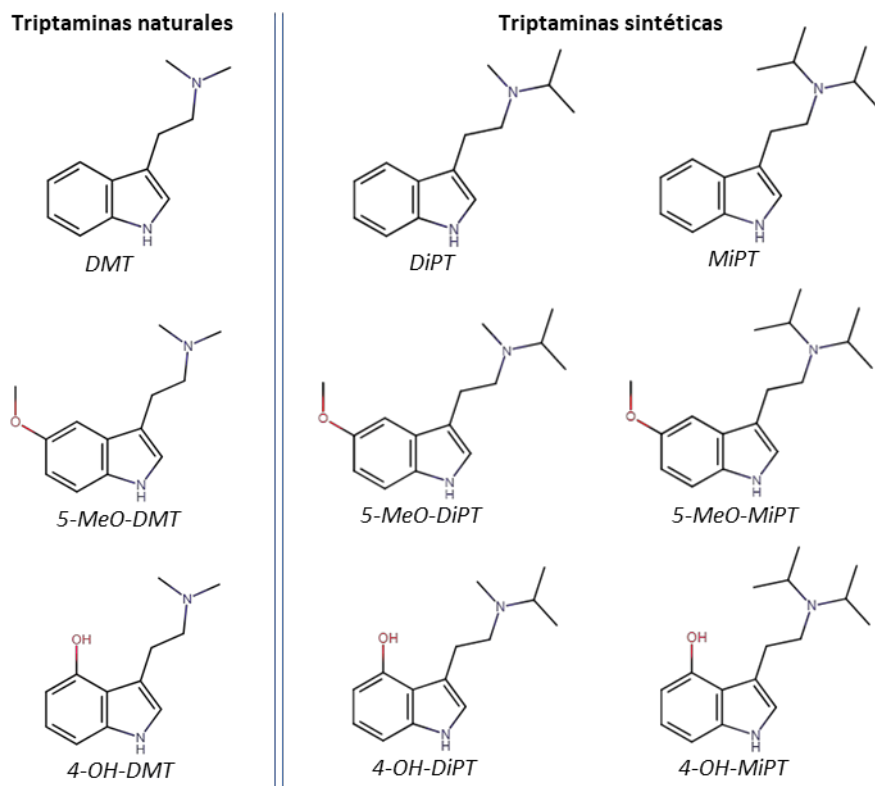


Figura 8 Estructura química de triptaminas naturales, así como sus respectivos análogos sintéticos. Modificada y traducida de Fabregat-Safont et al. (2017)<sup>44</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>.

Estas modificaciones, suelen ser en el grupo amino o en la cadena lateral de 2 carbonos (adición o modificación de un grupo funcional), así como adiciones al anillo aromático. La modificación de la estructura del núcleo de la molécula de triptamina, da origen a diversas variantes, triptaminas naturales y sintéticas, como se observa en la **Tabla 2**, con propiedades químicas diferentes, que pueden causar alteraciones del estado de ánimo y comportamiento. 55-58

Denominación común	Denominación Química	Fuente principal	Estado de fiscalización
AET (Etriptamina)	$\alpha$ -Etiltriptamina	Sintético	Internacional
AMT	$\alpha$ -Metiltriptamina	Sintético	Nacional
Bufotenina (5-OH-DMT)	5-Hidroxi-N,N-dimetiltriptamina	<b>Natural</b>	EUA
DALT	N,N-dialiltriptamina	Sintético	Nacional
DBT	N,N-dibutiltriptamina	Sintético	Nacional
DET	N,N-dietiltriptamina	Sintético	Internacional
DiPT	N,N-diisopropiltriptamina	Sintético	Nacional
DMT	N,N-dimetiltriptamina	<b>Natural</b>	Internacional
DPT	N,N-dipropiltriptamina	Sintético	Nacional
EiPT	N-etil-N-isopropiltriptamina	Sintético	EUA
MiPT	N-metil-N-isopropiltriptamina	Sintético	EUA
MPT	N-metil-N-propiltriptamina	Sintético	Desconocido
NMT	N-metiltriptamina	<b>Natural</b>	Desconocido
4-OH-DMT (Psilocina)	4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina	<b>Natural</b>	Internacional
4-PO-DMT (Psilocibina)	4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina	<b>Natural</b>	Internacional
4-AcO-DET (Etacetina)	4-acetoxi-N,N-dietiltriptamina	Sintético	Nacional
4-AcO-DiPT (Iprocetina)	4-acetoxi-N,N-diisopropiltriptamina	Sintético	No regulado
4-AcO-DMT (Psilocetina)	4-acetoxi-N,N-dimetiltriptamina	Sintético	Nacional
4-AcO-MET	4-acetoxi-N-metil-N-etiltriptamina	Sintético	Desconocido
4-OH-DALT	4-hidroxi-N,N-dialiltriptamina	Sintético	Nacional
4-OH-DBT	4-hidroxi-N,N-dibutiltriptamina	Sintético	Nacional
4-OH-DET (Etocina)	4-hidroxi-N,N-dietiltriptamina	Sintético	Nacional
4-OH-DiPT (Iprocina)	4-hidroxi-N,N-diisopropiltriptamina	Sintético	Nacional
4-OH-DPT	4-hidroxi-N,N-dipropiltriptamina	Sintético	Nacional
4-OH-MET (Metocina)	4-hidroxi-N-metil-N-etiltriptamina	Sintético	Nacional
4-OH-MiPT	4-hidroxi-N-metil-N-isopropiltriptamina	Sintético	Nacional
4-OH-MPT	4-hidroxi-N-metil-N-propiltriptamina	Sintético	Desconocido
4-MeO-MiPT	4-hidroxi-N-metil-N-isopropiltriptamina	Sintético	Nacional
5-MeO-AMT (Alpha-O)	5-metoxi- $\alpha$ -metiltriptamina	Sintético	Nacional
5-MeO-DALT	5-metoxi-N,N-dialiltriptamina	Sintético	Nacional
5-MeO-DET	5-metoxi-N,N-dietiltriptamina	Sintético	Desconocido
5-MeO-DiPT ("Foxy-Metoxi")	5-metoxi-N,N-diisopropiltriptamina	Sintético	Nacional
5-MeO-DMT ("5-MEO")	5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina	<b>Natural</b>	Nacional
5-MeO-DPT	5-metoxi-N,N-dipropiltriptamina	Sintético	Desconocido
5-MeO-EiPT	5-metoxi-N-etil-N-isopropiltriptamina	Sintético	Nacional
5-MeO-MiPT	5-metoxi-N-metil-N-isopropiltriptamina	Sintético	Nacional
5-MeO-NMT	5-metoxi-N-metiltriptamina	<b>Natural</b>	Desconocido

*Tabla 2 Lista de las principales triptaminas naturales y sintéticas al 2017. Elaboración propia. Fuente: UNODC (2017)<sup>6,7,11</sup>, EMCDDA (2016)<sup>12</sup>, INCB (2018)<sup>14</sup>, JIFE (2017)<sup>15</sup>, TiHKAL (1997)<sup>50</sup>.*

*\*Internacional: Presente en la lista verde del Convenio de Estupefacientes e 1971. Nacional, regulado en uno o varios países de manera independiente, más no de manera global.*

*\*\*Resaltadas las triptaminas de mayor incidencia (2015-2017).*

### 3.2.1.2. Síntesis de Indolaminas:

Las vías de síntesis de estos compuestos son relativamente simples, existe en internet información útil para el usuario en una gran cantidad de páginas web, blogs, videos; como son las Farmacotecas (erowid.org<sup>54</sup> y energycontrol.org<sup>61</sup>), en los que se detalla información para su síntesis, además de formas habituales de consumo y posibilidades de combinación, lo que crea un fácil acceso a posibles sustancias alucinógenas.<sup>62,63</sup> Sin embargo, esta situación no es novedosa, dado que, Alexander Shulgin ha investigado a fondo la síntesis y los efectos de estos compuestos, esta información fue resumida en su libro TiHKAL, escrito en 1997, en el que se destaca que Shulgin identificó más de 55 moléculas y llevó a cabo ensayos en voluntarios, así como consigo mismo, para evaluar sus efectos en relación con la escala de Shulgin.<sup>57</sup>

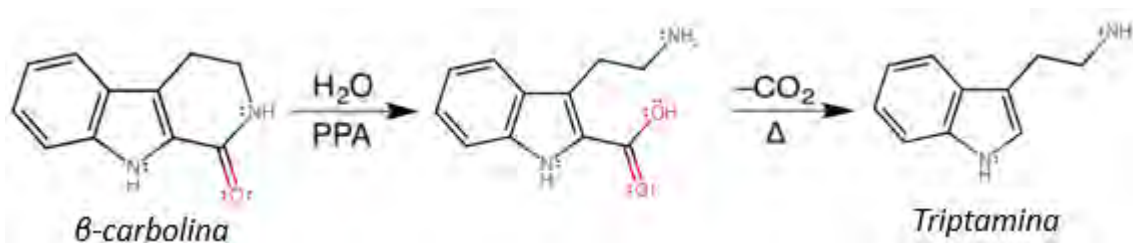
En las rutas sintéticas de triptaminas, se considera las propiedades químicas tanto de los reactivos como de los productos intermedios para determinar, en los diversos métodos de síntesis, la predicción de subproductos e impurezas que pueden ser psicoactivos. Por lo cual su síntesis, se basa en la química de aminas y derivados sustituidos, como es el uso de precursores comunes de indoles a través de la síntesis de Bartoli, Bischler-Möhlau, Fischer, Gassman, Hinsberg, Sugawara, de los nitrobenzenos sustituidos; vía Leimgruber-Batcho, entre otros.<sup>62</sup>

Para comprender a mayor detalle estas vías de síntesis de triptaminas, Brand y colaboradores en 2004 llevaron a cabo una revisión bibliográfica para comprender la complejidad de la formación de los productos secundarios en la química de la triptamina a través de investigaciones en las que intervienen derivados de la triptamina no alucinógenos de interés comercial, como la melatonina (5-MeO- N-acetilriptamina), triptófanos o Sumatriptán (medicamento antimigrañoso).<sup>62</sup> En este trabajo se destacaron las siguientes rutas de síntesis para derivados de triptaminas:

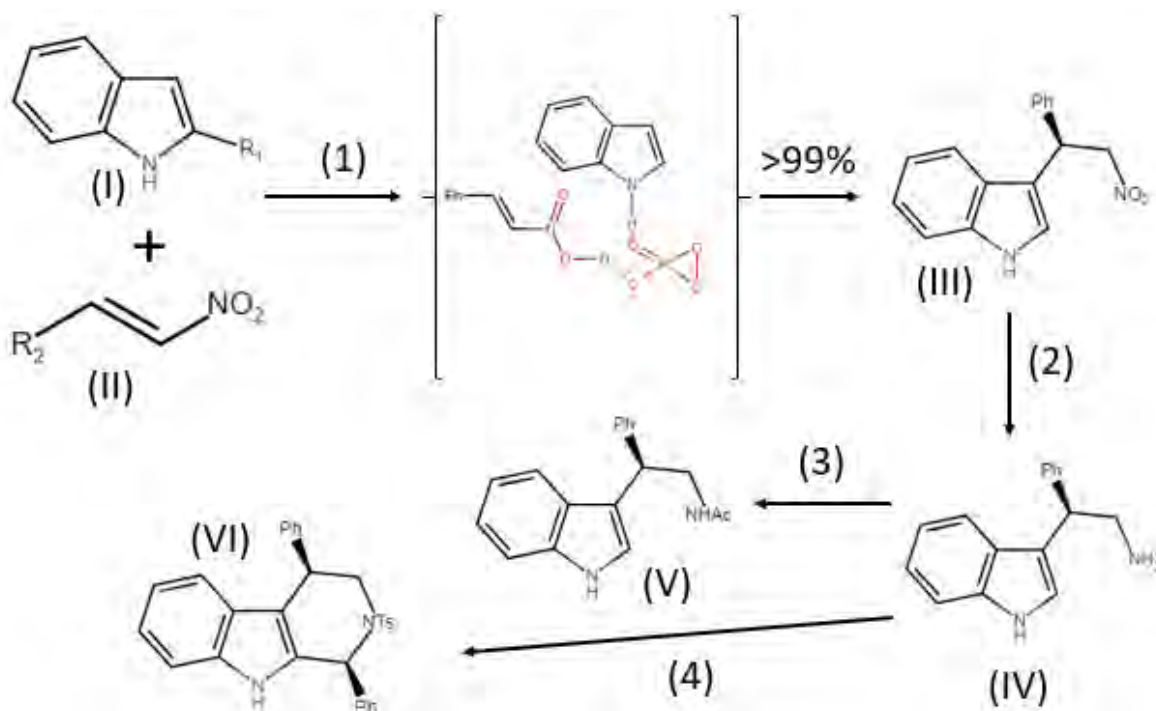
- *Vía Abramovitch-Shapiro:*

La síntesis de triptaminas se lleva a cabo a partir de  $\beta$ -carbolina mediante reacciones de Abramovitch-Shapiro, método rudimentario conocido desde 1956 (**Figura 9**). Aunque, en años más recientes, estos compuestos pueden sintetizarse

a partir de reacciones de Friedel-Crafts mediante la adición de  $\alpha$ -nitroolefinas. En este proceso, mediante la alquilación asimétrica de Friedel-Crafts de derivados de indol se obtienen los  $\beta$ -indolil nitroalcanos correspondientes, que son valiosos precursores de numerosos compuestos naturales basados en indol (triptamina, melatonina, triptófano, etc.) y sus análogos sintéticos farmacéuticamente importantes. **(Figura 10)**<sup>62,64</sup>



*Figura 9 Síntesis de triptaminas vía Abramovitch-Shapiro. Modificada y traducida de René & Fauber (2014)<sup>65</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup> y PubCHEM<sup>25</sup>*

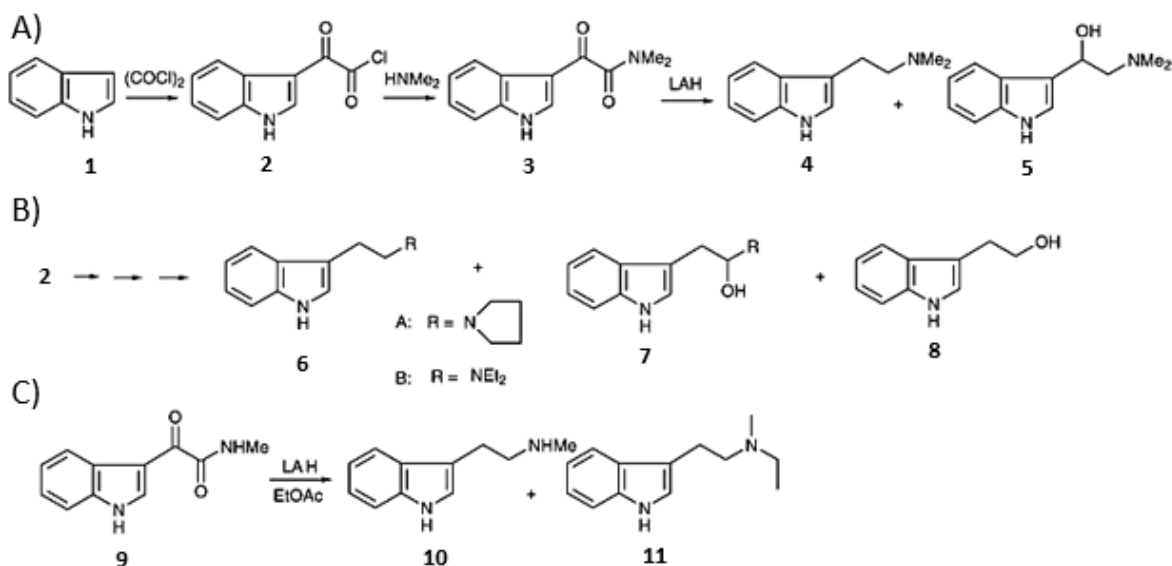


*Figura 10 Reacción de Friedel-Crafts entre los indoles 2-sustituídos y diversas nitroolefinas como agentes alquilantes. Alquilación del indol (I) ( $R_1 = \text{H}$ ) con  $\beta$ -nitrostireno (II) ( $R_2 = \text{Ph}$ ) para la síntesis de análogos de Triptamina (IV), Melatonina*

(V) y  $\beta$ -carbonilo (VI). (1) Alquilación con ácido fosfórico BINOL quiral (C37) proporciona el producto de alquilación (III) con 91% de enantioselectividad. (2) Reducción del producto de Friedel-Crafts (III) con  $\text{NaBH}_4$  y  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , seguido por transformaciones convencionales del grupo amino resultante (3) y (4) dio los análogos (V) y (VI). Modificada y traducida de Sukhorukov & Sukhaniva (2016)<sup>64</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup> y PubChem<sup>25</sup>

▪ *Vía de Speeter y Anthony:*

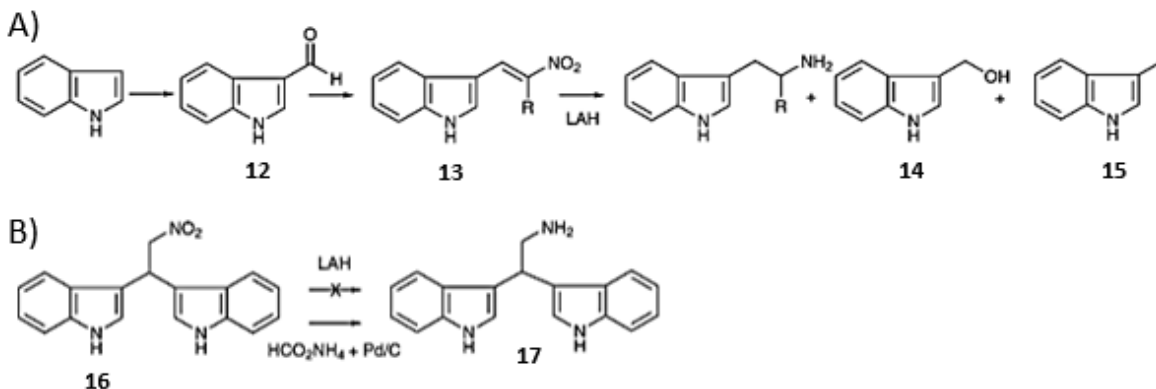
Este método todavía se considera uno de los métodos sintéticos más importantes para las triptaminas psicoactivas. Consiste en la acilación de un indol (sustituido) (1) con cloruro de oxalilo, que produce el indol-3-glioxalilcloruro (2), el cual reacciona con una amina para dar una indol-3-glioxilamida (3). La posterior reducción con hidruro de litio y aluminio (LAH) produce la triptamina deseada (4). **(Figura 11)**<sup>62,64</sup>



**Figura 11** *Vía de “Speeter y Anthony” y algunos ejemplos de la generación de productos secundarios. (A) Síntesis de dimetiltryptamina (4) y la formación del producto secundario (5). (B) Síntesis de tetrametiltryptamina (6A) y dietiltryptamina o DET (6B). Se han identificado productos secundarios parcialmente reducidos (7A + 7B) y Triptofol (8). (C) La reducción de indol-3-il-N-metilglioxalilamida (9) a N - metiltryptamina (10). Se encontró como producto secundario resultado de una N - etilación el producto N-etil-N-metiltryptamina (11). Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup> y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>.*

- *Vía de los 3-nitrovinilindoles:*

Es un método común para la síntesis de derivados de triptamina  $\alpha$ -sustituidos psicoactivos, como  $\alpha$ -metiltriptamina o 5-MeO-AMT. Se basa en la reducción de los precursores de 3- (nitrovinil) indol (13) que se derivan de la condensación de 3 -formilindoles (12) con 1-nitroalcanos usando catalizadores débilmente básicos (reacción de Henry) ( **Figura 12**)<sup>62,64</sup>



*Figura 12 Reacciones de derivados de nitroalqueno. (A) Una ruta común para derivados de triptamina  $\alpha$ -sustituidos. 3-formilindol (12) sufre condensación con 1-nitroalcanos para producir 3-(nitrovinil) indol (13) . Se conocen que se forman derivados 3-metilindol (15) y 3- (hidroximetil) indol (14) durante la reducción del intermedio nitrovinilindol con LAH. (B) Una reducción de 2,2-bis(3'-indolil) nitroetano (16) a su homóloga de etilamina (17). Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup>y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>*

- *Vía de los 3-(2-nitroalquil) indoles:*

Esta ruta, también conocida como gramina-nitroalcano es útil para la síntesis de triptaminas  $\alpha$  o  $\beta$  sustituidas. Consiste en la alquilación de nitroalcanos con derivados de gramina (3- (aminometil) indol (18) para producir 3-nitroetilindoles (19) que, a su vez, se reducen en la triptamina correspondiente. (**Figura 13**)<sup>62,64</sup>



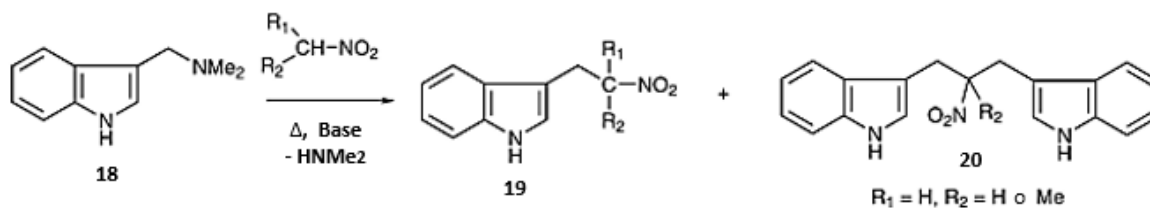


Figura 13 Ejemplo de la ruta de gramina-nitroalcano para la formación de triptaminas  $\alpha$  o  $\beta$ -sustituidas. El derivado de gramina (18) se usa para la alquilación de una variedad de nitroalcanos con el fin de proporcionar los 3-(2-nitroalquil) indoles correspondientes (19), que, a su vez, se pueden reducir a la triptamina deseada (no mostrada). El uso de nitrometano o nitroetano conduce a dímeros dialquilados (20). Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup> y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>

- Descarboxilación de triptófano:

Esta vía de síntesis es considerada como la forma más simple y probablemente más redituable para la síntesis de la triptamina, debido a que los reactivos (triptófano y 5-metoxitriptófano) están disponibles fácilmente como suplementos dietéticos. Además de que se ha demostrado que este método tiene rendimientos de aproximadamente el 92%. **(Figura 14)** <sup>62,64</sup>

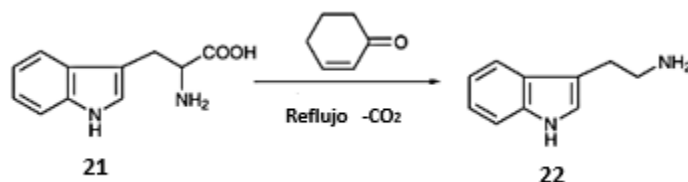


Figura 14 Descarboxilación de triptófano (21) en ciclohexanol usando 2-ciclohexen-1-ona como catalizador que produce triptamina (22). Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup> y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>

Sin embargo, a pesar de que el uso de estas vías, en las cuales aparecen como productos intermediarios indoles sustituidos, son las más comúnmente utilizadas, también ofrecen un margen considerable para la complejidad de los subproductos resultantes, debido a que los indoles y los 5-MeO-indoles se caracterizan por ser susceptibles al ataque electrofílico en las posiciones 2 y 3. Esta propiedad tiene una función importante como base en la mayoría de las rutas desde indoles a

triptaminas, pero puede que otros procesos ocurran en paralelo. Entre estos procesos se encuentran la formación de mezclas de triptaminas quirales, así como la formación de dímeros y polímeros en la síntesis de triptaminas.<sup>62</sup>

La formación de mezclas racémicas es importante en su síntesis debido a que los diferentes isómeros quirales de las triptaminas  $\alpha$ -sustituidas tienen diferentes efectos psicotrópicos, como demostraron Hong y colaboradores, en un estudio de las propiedades de estímulo discriminativo en animales de los isómeros ópticos de  $\alpha$ -etiltriptamina, compararon las propiedades alucinógenas con las propiedades estimulantes de los isómeros. Llegaron a la conclusión de que la naturaleza estimulante de  $\alpha$ -etiltriptamina reside principalmente en su S(-) - isómero, mientras que el carácter alucinógeno se basa principalmente en el R(+) – enantiómero. Este inconveniente, se ha resuelto de dos maneras: sintetizando la mezcla racémica y luego separar los isómeros quirales, o sintetizar directamente el isómero quiral específico. Siendo más utilizado el primer método, la resolución de la mezcla por cristalización con un agente derivatizante quiral ha sido la opción más rentable en una escala preparativa para la obtención de productos enantioméricamente puros (por ejemplo, la resolución de ( $\pm$ ) - $\alpha$ -metiltriptamina (AMT) se ha logrado a través de sales de tartrato). **(Figura 15)**<sup>62,66</sup>

Por otro lado, la formación de dímeros y polímeros de triptaminas, es principalmente generada por la presencia de ácidos durante la síntesis de triptaminas, dado que los reactivos o productos intermediarios de tipo indol forman dímeros o trímeros durante un tratamiento ácido dependiendo de las condiciones experimentales. Se ha determinado que la polimerización no avanza más de la formación de trímeros. También en ciertos casos, el nitrógeno del indol puede actuar como un nucleófilo, causando la formación de las impurezas diméricas y triméricas. **(Figura 16)**. Así como, la utilización de ácidos durante la etapa de síntesis de indol de Fischer, como es el caso de Sumatriptán, se utilizaron condiciones que se usan con frecuencia durante la síntesis general de triptamina, como la alquilación en un ambiente ácido **(Figura 17)**, así como el uso de fenilhidrazonas 3-sustituidas puede dar como resultado mezclas isoméricas de triptaminas 4 y 6-sustituidas.<sup>62,66</sup>

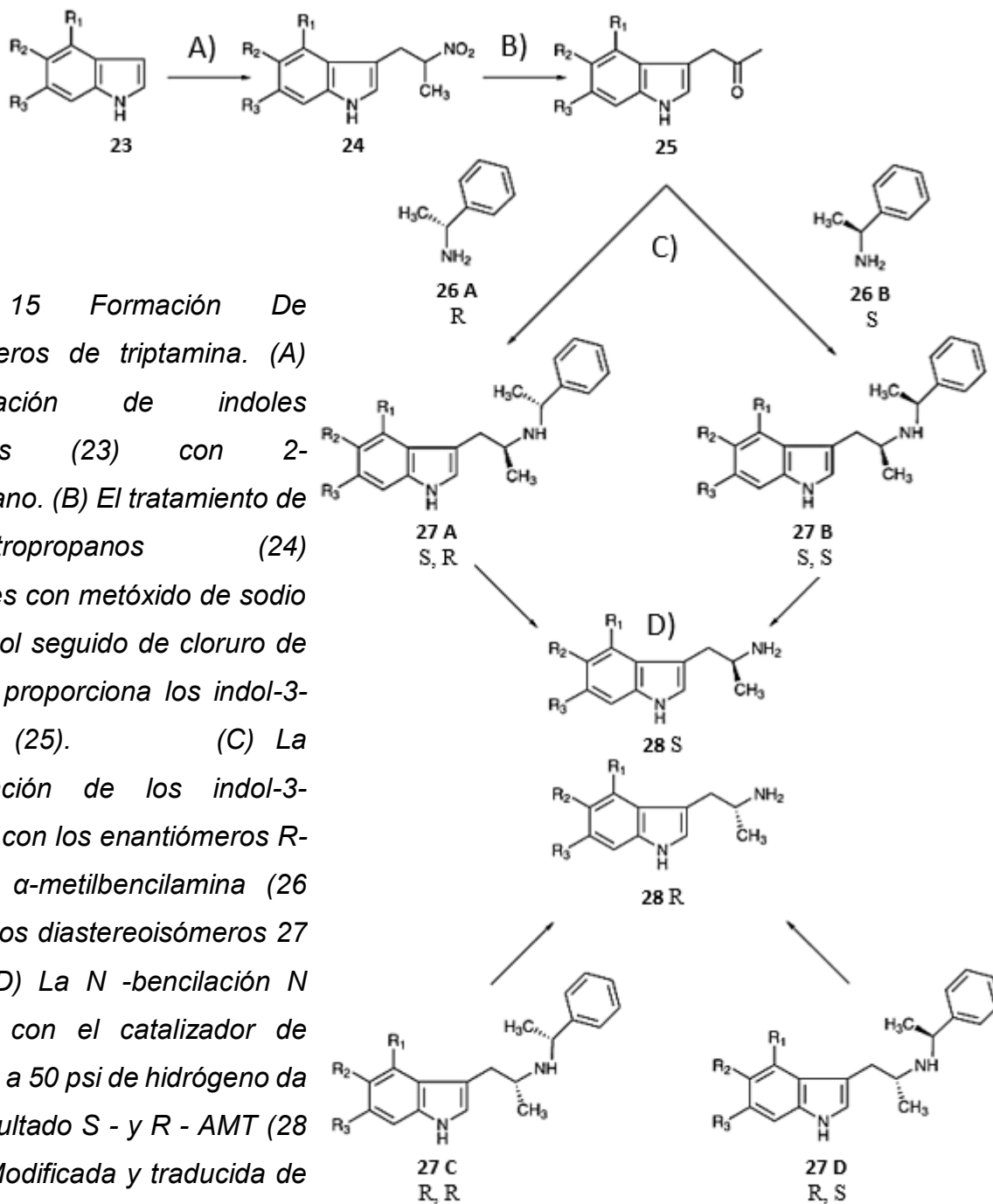


Figura 15 Formación De enantiómeros de triptamina. (A) Condensación de indoles sustituidos (23) con 2-nitropropano. (B) El tratamiento de indol-3-nitropropanos (24) resultantes con metóxido de sodio en metanol seguido de cloruro de titanio III proporciona los indol-3-acetonas (25). (C) La condensación de los indol-3-acetonas con los enantiómeros R- y S- de  $\alpha$ -metilbencilamina (26 A+B) da los diastereoisómeros 27 A - D. (D) La N-bencilación N catalítica con el catalizador de Pearlman a 50 psi de hidrógeno da como resultado S- y R-AMT (28 S + R). Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup> y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>

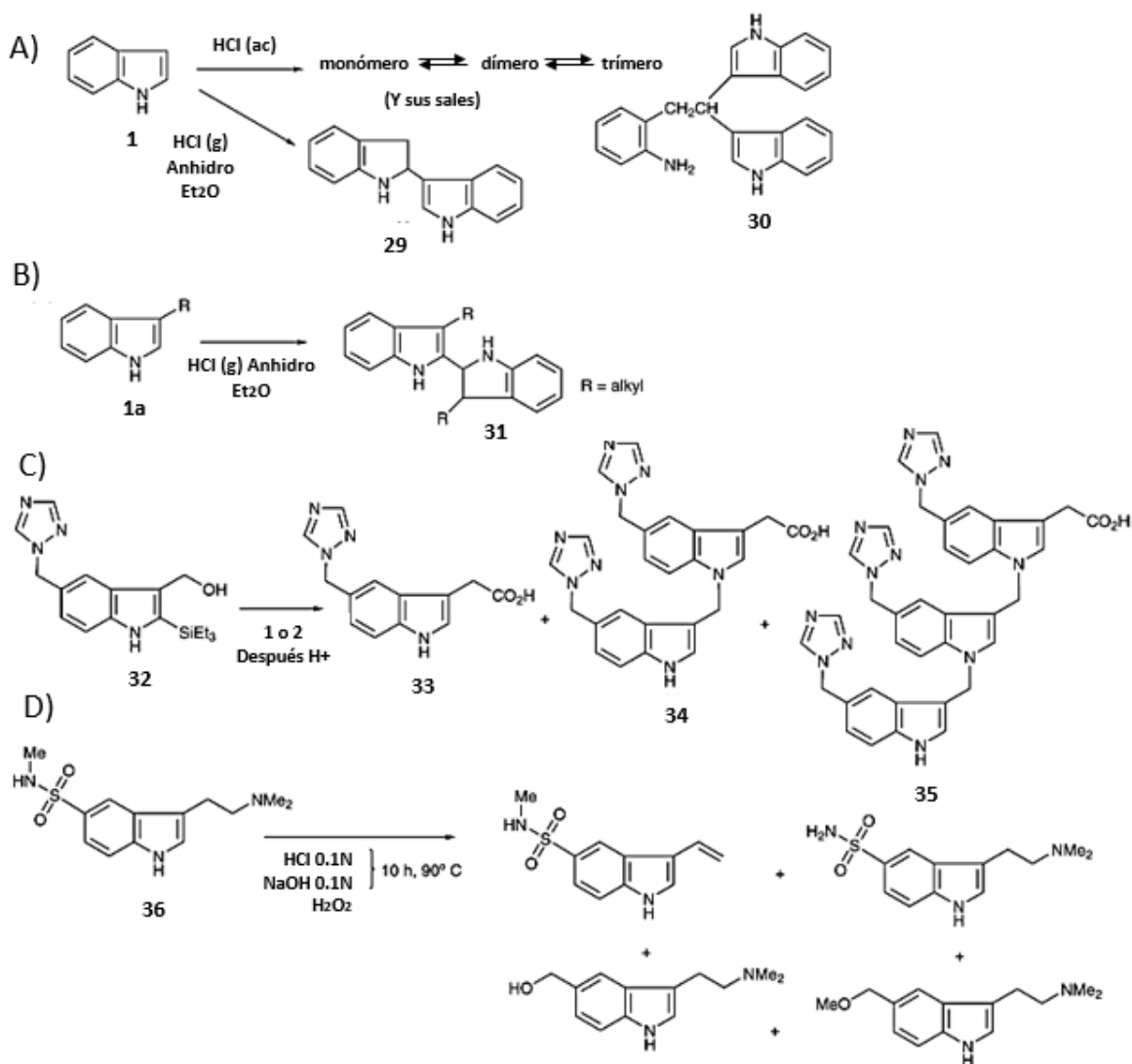


Figura 16 El comportamiento de los indoles y las triptaminas en presencia de ácidos. (A) Dimerización de indol en presencia de ácidos. En una solución diluida, la velocidad de reacción depende de la concentración de ácido. El HCl acuoso provoca una mezcla compleja de monómeros de indol (1), dímeros (29) y trímeros (30) formando un equilibrio. (B) Los indoles 3-sustituídos (1a) forman los 2,2'-dímeros (31) en presencia de ácidos. (D) El nitrógeno del indol (32) puede actuar como un nucleófilo en estas condiciones. 1: NaCN, EtOH-H<sub>2</sub>O o 2: NaCN, NaOH, EtOH-H<sub>2</sub>O. Lo cual origina la formación de dímeryo 34 y trímero 35. (E) Degradación de Sumatriptan (36) bajo varias condiciones de estrés, donde se han identificado N - óxidos y varios productos de hidroxilación. Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup> y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>

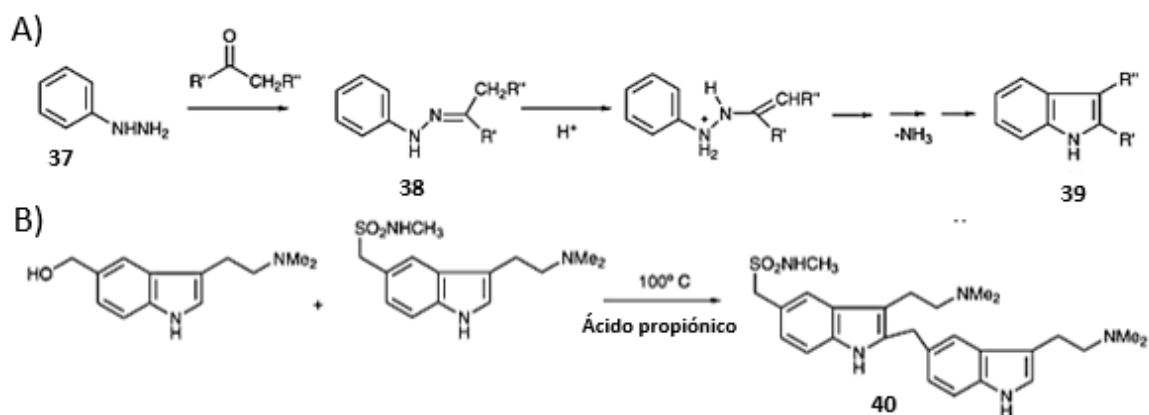


Figura 17 Formación de varios productos secundarios diméricos durante la síntesis de indol de Fischer. (A) Simplificación de la síntesis de indol de Fischer que se usa comúnmente para la producción de derivados de triptamina. Las fenilhidrazinas (37) se condensan con cetonas o aldehídos para producir derivados de fenilhidrazona (38) que se reordenan a la triptamina apropiada (39) en presencia de ácidos próticos o de Lewis. (E) Síntesis de una impureza principal de Sumatriptán (40) que se encuentra típicamente durante las condiciones de la síntesis de indol de Fischer. Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup> y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>

Por último, también las triptaminas como producto pueden presentar reacciones de oxidación, debido a que estas como otros derivados del indol son sensibles al aire y a la luz, siendo susceptibles a la autooxidación dando como resultado la formación de índigo, trímeros, mezclas de alquitrán poliméricos de colores complejos; así como presentar otro tipo de reacciones (**Figura 18**)<sup>62,66</sup>

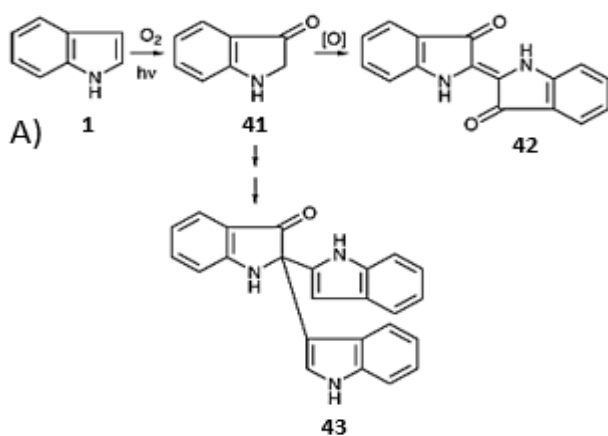


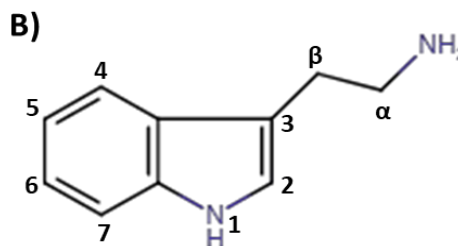
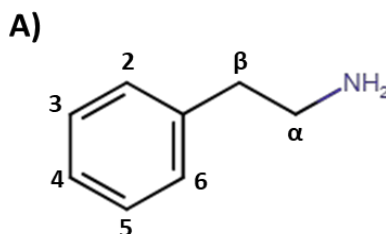
Figura 18 (A) La autooxidación del indol (1) da como resultado la formación de compuestos como el índigo (42) o el trímero (43) probablemente a través de intermediario Indoxil (41). Modificada y traducida de Brand et al. (2004)<sup>62</sup> y René & Fauber (2014)<sup>65</sup>

### 3.2.2. Sistematización de las triptaminas como NSP:

#### 3.2.2.1. *Clasificación con base en su estructura química*

De manera general, los derivados sintéticos de triptamina forman parte del grupo de sustancias alucinógenas dentro de la clasificación de NSP de la UNODC, que comprenden los alucinógenos clásicos o psicodélicos<sup>‡‡</sup>:

- **Fenilalquilaminas:** Es un grupo de fenetilaminas que contiene sustancias relacionadas con la anfetamina y metanfetamina y generalmente produce efectos estimulantes. Estructuralmente análogo a diversos compuestos endógenos como dopamina y norepinefrina.<sup>9,67</sup>



- **Indolaminas:** Grupo de sustancias que poseen un grupo indol, análogos con una alta similitud estructural con la 5-hidroxitriptamina (Serotonina), siendo esta la más simple de todas las triptaminas conocidas, difiriendo solo en un grupo hidroxilo con la triptamina.<sup>49</sup>

*Figura 19 Estructura química general de A) feniletilaminas y B) Triptaminas. Modificada y traducida de Fantegrossi (2008)<sup>67</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>*

Dentro de las indolaminas, para el caso de las triptaminas existen muchas clasificaciones como grupo de NSP sin embargo, las más utilizadas son la clasificación estructural de Nichols y la clasificación de triptaminas simples de Fantegrossi, con las cuales se basarán las secciones posteriores de este trabajo, dado que sus características estructurales, afectarán a sus propiedades químicas y farmacológicas.<sup>57</sup>

<sup>‡‡</sup> Grupo químicamente diverso de sustancias que conectan actividades específicas de los receptores de serotonina y producen alucinaciones. Las sustancias en estos grupos imitan los efectos de sustancias de abuso tradicionales como la 2C-B, LSD y DMT, pero también pueden poseer una actividad residual estimulante (por ejemplo, 25C-NBOMe)<sup>9</sup>

Las indolaminas se dividen en dos grupos importantes, de acuerdo con la clasificación de Nichols:

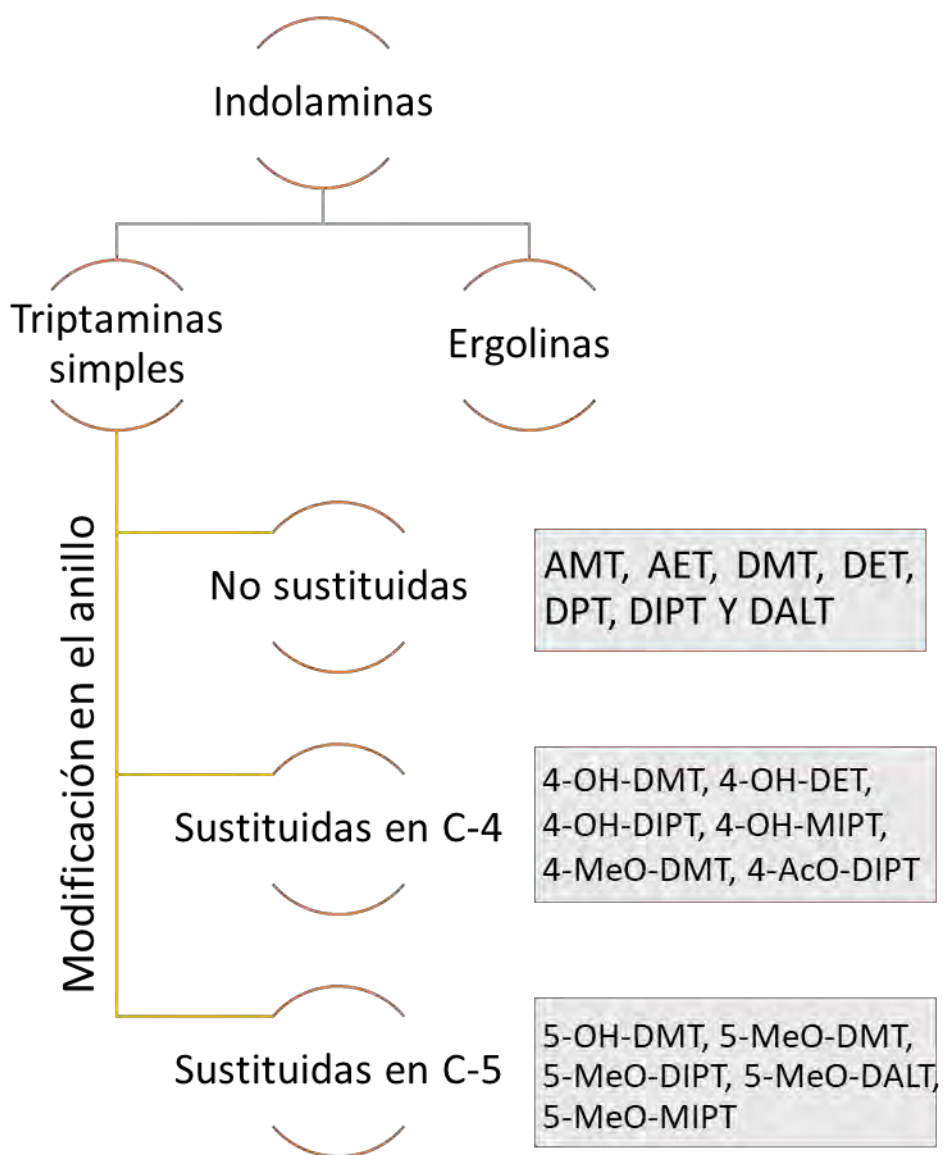


Figura 20 Clasificación de indolaminas según Nichols y Clasificación de triptaminas según Fantegrossi. Modificada y traducida de Hill & Thomas (2011)<sup>58</sup> y Tittarelli (2015)<sup>57</sup>.

#### Ergolinas:

Son un grupo de compuestos originalmente sintetizados a partir del hongo del *ergot*. Las ergolinas tienen una estructura compleja y relativamente rígida que consiste en un sistema indol y un anillo tetracíclico, como se observa en la **Figura 21**. El LSD

es el miembro más representativo de las ergolinas, aunque también se encuentra su análogo natural la amida del ácido lisérgico o lisergamida, compuesto psicoactivo presente en las semillas de *Convolvulaceae spp.* <sup>56-58,60,67,68</sup>

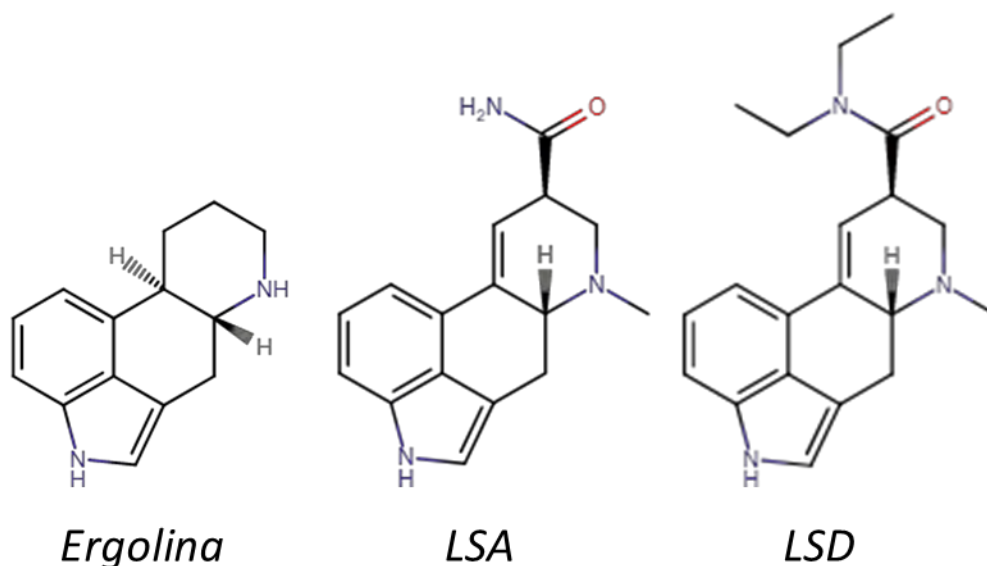


Figura 21 Estructura química de las ergolinas. Modificada y traducida de Greene (2013)<sup>56</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>

#### *Triptaminas simples:*

Incluyen todos los derivados de triptamina tanto naturales como sintéticos. Como se mencionó, su estructura principal es una combinación bicíclica de un anillo pirrol y un anillo benceno, unido a un grupo amino por una cadena lateral de dos carbonos denominado grupo etilamina. Como estructura de doble anillo, el grupo indol presenta 7 posiciones donde las modificaciones son posibles, sin embargo, la mayoría ocurren en la posición 4,5,6 y 7. Existe una gran variedad de análogos de triptamina que se subdividen dependiendo del tipo de modificación. Para ello Fantegrossi categoriza las triptaminas simples basado en el sitio de modificación del anillo indol en: <sup>56-58,67,68</sup>

- *Triptaminas sin modificación en el anillo indol:* Este grupo se subdivide de acuerdo con:
  - *Modificación en la cadena lateral de 2 carbonos:* Triptaminas que presentan una modificación en posición alfa de la cadena lateral de



etilamina, se encuentran la AMT y AET.

- *Modificación en el grupo amino de la cadena lateral:* Triptaminas que presentan modificación en el átomo de nitrógeno de la cadena lateral, se encuentran DMT, DET, DALT, DiPT, DPT)

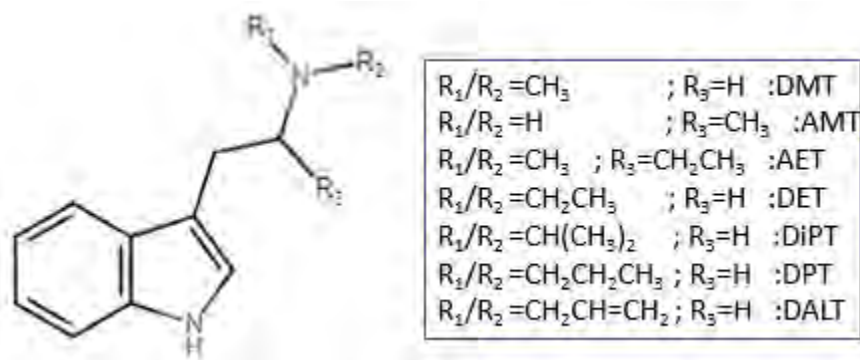


Figura 22 Estructura química de triptaminas no sustituidas en el anillo indol. Modificada y traducida de Greene (2013)<sup>56</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>

- *Triptaminas que tienen una modificación en la posición 4 del anillo indol:* Dentro de este grupo se encuentran la Psilocina, Psilocibina, 4-OH-DET, 4-OH-DiPT, 4-OH-MiPT, 4-AcO-DET, o 4-AcO-DiPT

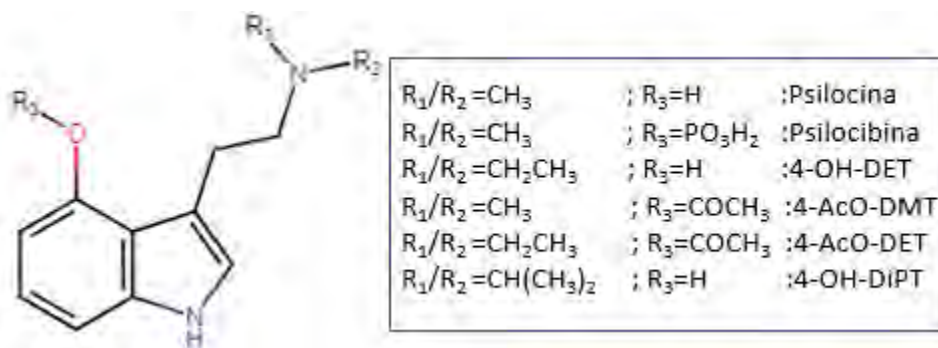


Figura 23 Estructura química de triptaminas sustituidas en el carbono 4. Modificada y traducida de Greene (2013)<sup>56</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>

- *Triptaminas que tienen una modificación en la posición 5 del anillo indol:* Dentro de este grupo se encuentran la 5-MeO-DMT, 5-MeO-DiPT, 5-MeO-MiPT.

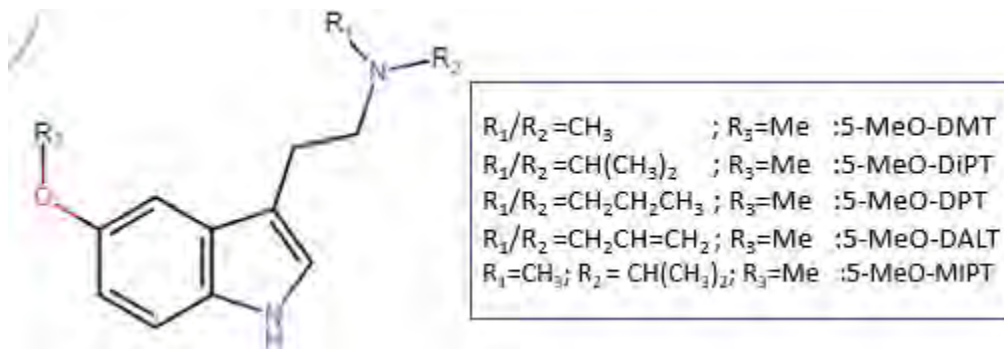


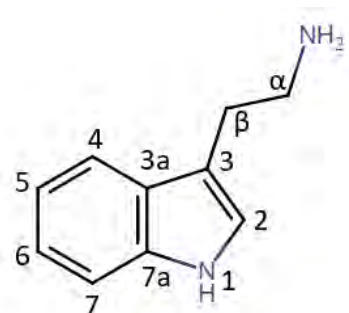
Figura 24 Estructura química de triptaminas sustituidas en el carbono 5. Modificada y traducida de Greene (2013)<sup>56</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>

- Triptaminas que tienen una modificación en la posición 6 o 7 del anillo indol: Las sustituciones en estas posiciones resultaron en compuestos con una disminución de la actividad alucinógenas. Por tanto, la información relacionada con triptaminas de este tipo son escasas.<sup>57,58</sup>

### 3.2.2.2. Relación estructura-propiedad de triptaminas

Las propiedades químicas y los efectos causados por la administración de triptaminas están estrechamente relacionados con sus estructuras, porque cada uno de estos compuestos tienen una afinidad de receptor diferente a la que se relacionan los fenómenos psicoactivos. De acuerdo con la posición de la modificación en la estructura de la triptamina, con excepción de las posiciones, C-3, C-3a y C-7a, dado que se encuentran impedidas de presentar alguna sustitución, presentan las siguientes características<sup>56,57</sup>:

Figura 25 Estructura detallada de las triptaminas simples. Elaboración propia. Estructura tomada de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>



- Triptaminas simples no sustituidas: Las triptaminas de amina primaria no sustituidas se pensaba que eran inactivas por vía oral, debido a que son metabolizables por la MAO, sin embargo, se ha determinado que el único derivado de triptamina con esta característica es el DMT. De tal forma que todas las triptaminas simples no sustituidas, y derivados del DMT (5-MeO-DMT y 5-OH-DMT) son también activas vía oral.<sup>50,62</sup>
- Grupo Amino: Las sustituciones de la amina de la cadena lateral con grupos metilo, etilo y propilo en cualquier combinación modifica la actividad después de la ingesta oral en humanos, revelando que los homólogos alquil-N-sustituidos con cadenas más largas, no se ven afectados por la degradación de la MAO, es decir, son activos vía oral. Sin embargo, la potencia de estos derivados es menor, mientras más larga sea la cadena. Como la dietiltriptamina (DET) que presenta similitud estructural con DMT, es activa cuando se administra por vía oral, debido a la presencia de dos grupos etilo unidos a su átomo de nitrógeno, evitando su degradación por MAO, a diferencia de la DMT.<sup>50,57,62</sup>
- C- $\alpha$ : La adición de un grupo metilo en el carbono  $\alpha$  de la triptamina hace que sea activa por vía oral, probablemente debido a que el grupo alfa metilo protege de la degradación de la MAO. Está adicción, aumenta la capacidad lipofílica, y favorece su permeabilidad en la barrera hematoencefálica. Por otra parte, las triptaminas alfa metiladas (AMT, AET, 5-MeO-AMT) además de propiedades alucinógenas, presentan propiedades entactogénicas o estimulantes, siendo atribuida a la presencia de un grupo metilo de carbono alfa, una característica compartida con la anfetamina. Las sustituciones en esta posición pueden generar enantiómeros durante su síntesis, como se mencionó en la sección 3.2.1.2, dado que este carbono es el único carbono quiral de la molécula.<sup>50,57,58,62</sup>
- C- $\alpha$  y C- $\beta$ : Las sustituciones en los dos carbonos de la cadena lateral, específicamente en la posición 3 del indol, causa un incremento en el efecto psicotrópico considerándose como máximo el efecto al presentarse la adición

de 2-aminopropilo.<sup>57,58,62,67</sup>

- C-2: A pesar de ser escaso, hay indicios de que el metilo en el carbono 2-indol actúa de la misma manera que la adición del grupo metilo en la posición alfa. Como es el caso de la 5-MeO-2,N,N-trimetiltriptamina es oralmente activa.<sup>62</sup>
- C-4: Las triptaminas sintéticas 4-sustituidas son oralmente activas y parecen producir efectos similares a los mediados por psilocina.<sup>62</sup>
- C-5: La adición de un grupo metoxilo en la posición 5 del anillo de triptamina parece estar asociada con efectos clínicos similares, pero de potencia aumentada cuando se compara con la molécula no sustituida. Entre estos se incluyen 5-MeO-DiPT, 5-MeO-MiPT y 5-MeO-DMT.<sup>58</sup>
- C-4 y C-5: La sustitución del hidroxilo en el anillo indol, proporciona propiedades impredecibles, donde algunos derivados son alucinógenos mientras que otros no tienen actividad psicoactiva. La adición de otros grupos en la posición 4 o 5, generan compuestos no psicoactivos como los fármacos contra la migraña, tales como Sumatriptán, Rizatriptán y Zolmitriptán.<sup>50,57,62</sup>
- C-6: La propiedad alucinógena se ve reforzada por o - y p- directores en el carbono 6 del anillo, teniendo activantes débiles (orto para directores): activan el anillo por efecto inductivo, son los grupos alquilo y fenilo (-CH<sub>3</sub>, -Ph); y activantes fuertes (orto para directores): activan el anillo por efecto resonante, son grupos con pares solitarios en el átomo que se une al anillo (-OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>). Además, la sustitución de halógeno en la posición 6 del anillo indol puede conducir a una mayor actividad biológica en las triptaminas que en las fenetilaminas.<sup>62</sup>
- C-6 y C-7: Algunos autores mencionan que las sustituciones en las posiciones seis y siete del anillo de indol reducen la potencia de la actividad alucinógena y, por lo tanto, las modificaciones se realizan generalmente en las posiciones cuatro y cinco.<sup>56,58</sup>

### **3.3. Propiedades Toxicológicas: Toxicocinética de triptaminas**

#### **3.3.1. Cinética de los derivados sintéticos de triptamina:**

Las propiedades toxicológicas de los derivados sintéticos de triptamina no se han estudiado de manera exhaustiva, sin embargo, se han deducido sobre todo de la farmacología de las triptaminas naturales, como son el DMT, psilocina, psilocibina, 5-MeO-DMT y bufotenina. Debido a que éstas triptaminas representan a cada grupo de las triptaminas simples, de acuerdo con la clasificación de Fantegrossi, presentando una farmacología homóloga a los datos disponibles de algunos casos y reportes relacionados a derivados sintéticos de triptamina, por lo cual estas triptaminas naturales se tomaron como modelos, y se utilizarán para las secciones posteriores. Destacando que la información presentada a partir de esta sección con respecto a derivados sintéticos de triptaminas son obtenidas a partir de reportes sobre autoadministración, o ensayos en voluntarios, que siguen tanto una metodología que permite obtener datos objetivos, así como de reportes sobre informes de usuarios sobre el uso de estas sustancias, que en dado caso pueden llegar a ser subjetivos, estos últimos serán subrayados en las tablas subsecuentes.<sup>56,69</sup>

La DMT, siendo la triptamina más estudiada, se ha utilizado como modelo de estudio del grupo de triptaminas simples no sustituidas, ha proporcionado la información disponible sobre la toxicología para el resto de este grupo sin embargo, también se ha estudiado su análogo AMT, dado que se ha demostrado que difiere en algunos aspectos de su farmacología relacionado a su sustitución  $\alpha$ , así como AET. Dentro de este grupo se encuentran, además: DALT, DET, DiPT y DPT.<sup>58,70</sup>

La Psilocina (4-OH-DMT) y la psilocibina (4-PO-DMT) a pesar de no ser de origen sintético, proporcionan información sobre la toxicología de los derivados sintéticos de triptaminas pertenecientes a la categoría de triptaminas simples 4-sustituidas. Dentro de este grupo se encuentran 4-OH-DET, 4-OH-DiPT, 4-OH-MiPT y sus derivados de ácido acético (4-AcO-DMT, 4-AcO-DiPT).<sup>58,70</sup>

La bufotenina (5-OH-DMT) y la 5-MeO-DMT proporcionan información sobre la toxicología de los derivados sintéticos de triptamina pertenecientes a la categoría

de triptaminas simples 5-sustituidas. A pesar de tener grupos funcionales diferentes, se ha determinado que la adición de grupos metoxilo o hidroxilo en la posición 5 está asociada con efectos clínicos similares, y a su vez más potentes que sus análogos no sustituidos. Dentro de este grupo se encuentran: 5-MeO-MiPT, 5-MeO-DiPT y 5-MeO-DALT.<sup>58,70</sup>

### 3.3.2. Liberación: Formas de consumo

- Vías de administración

Los derivados sintéticos de triptamina, usualmente presentan diversas formas de consumo, de acuerdo con la vía de administración, la sustancia y el usuario, como se muestra en la **Tabla 3**.

	Vía de administración	Formas de consumo
<b>LSD</b>	V.O.	Tabletas, pastillas, forma líquida, absorción por la mucosa bucal con papel mojado de LSD (sublingual)
<b>DMT</b>	V.O.	Tabletas, pastillas, té o infusión (Ayahuasca)
	V.R.	Inhalación e insuflación
<b>4-PO-DMT (Psilocibina)</b>	V.O.	Té o infusión, hongos crudos, en alimentos.
	V.R.	Insuflación
<b>4-OH-DMT (Psilocina)</b>	V.O.	Té o infusión, hongos crudos, en alimentos.
	V.R.	Insuflación
<b>5-MeO-DMT</b>	V.O.	Tabletas, pastillas, té o infusión (Ayahuasca)
	V.R.	Inhalación
<b>5-MeO-DALT</b>	V.O.	Tabletas, pastillas, cápsulas
<b>5-MeO-DiPT</b>	V.O.	Tabletas, pastillas, cápsulas
	V.R.	Inhalación e insuflación

*Tabla 3 Principales vías de administración y formas de consumo de las triptaminas de mayor incidencia al 2017, de acuerdo con informes de encuestas a los usuarios. Elaboración propia. Fuente: Cunningham 2008<sup>26</sup> y Corkery 2012<sup>55</sup>*

De modo que las vías de administración de triptaminas pueden ser:<sup>52,58,70</sup>

- Vía Enteral (V.E.): En general, son ingeridas por vía oral (v.o.) en forma de cápsulas o comprimidos, envueltas en papel para fumar o en combinación con una bebida. Aunque también se ha utilizado la vía rectal.

- Vía Parenteral (V.P.): Puede ser por vía intravenosa (i.v.) o intramuscular (i.m.).
- Vía Respiratoria (V.R): Puede ser por Inhalación (consiste en fumar la sustancia en forma de gas o vapor y requiere un dispositivo para administrar) e Insuflación (consiste en ingresar la sustancia dentro de una cavidad del cuerpo, mediante *Snorting*: “inhalación nasal” o “intranasal” y *Sniffing*: aspiración).

En algunos casos, los usuarios consumen de manera conjunta inhibidores de la MAO (IMAO) con el objetivo de mejorar la efectividad de sustancias que disminuyen su actividad o son inactivas por vía oral, el ejemplo más común es la bebida Ayahuasca que contiene DMT. Otra forma de consumo, similar a la Ayahuasca, según usuarios para fines recreativos han hecho bebidas similares conocidas como *pharmahuasca*, que consiste en cápsulas que contiene DMT como base libre con algún IMAO como harmalina sintética o *Rue Siria* (rica en  $\beta$ -carbolinas). Sin embargo, esta combinación puede ser más compleja, ya que algunos IMAO pueden ser biológicamente activos, afectando el metabolismo y el efecto de las triptaminas. Este tipo de interacción se desarrollará en secciones posteriores.<sup>26,71</sup>

Para los derivados de triptaminas, la vía oral es la vía preferencial, estos derivados existen como polvos o cristales a temperatura ambiente. Las triptaminas no sustituidas son consumidas por vía oral a pesar de que el DMT, su principal representante de éste grupo, es inactivo por vía oral, el resto que son productos derivados de la sustitución del grupo alquilo en el grupo amino del DMT como DEP, DPT, DiPT, DALT y MiPT, son activos vía oral.<sup>72</sup>

- Dosis típicas y duración de los efectos

Las dosis típicas y la duración de los efectos varían dependiendo del derivado de triptamina, debido a que presentan diferentes potencias, y de la vía de administración como se muestra en la **Tabla 4**.<sup>69</sup>

Por lo tanto, para medir su potencia y clasificar las triptaminas por su potencia, se dividen de acuerdo con la duración de sus efectos en triptaminas de corta duración (menos de media hora), de duración intermedia (de 1 a 8 horas) y de larga duración (de 10 a 48 horas y/o presenten efectos estimulantes). Sin embargo, también se

pueden ordenar mediante su comparación con el LSD (alucinógeno de referencia), aunque esta se ha descontinuado en la actualidad.<sup>61,69</sup>

Triptamina	Vía	Dosis típicas	Latencia (min)	Duración	
				Tipo	Horas
<b>LSD (ref.)</b>	V.O. V.P.	20 a 30 µg	30-60	Larga	10-12
<b>DMT</b>	V.O. +IMAO V.O.	Hasta 350 mg (0.6-0.85 mg/kg)	60 NA/3-4	Intermedia Inactivo/corto	4 h NA/>0.5
	V.R.	60-100 mg (0.2-1 mg/kg)	1	Corta	0.5-1
	I.M.	60-100 mg (0.2-1 mg/kg)	2-5	Corta	0.5-1
	I.V.	4-30 mg (0.1-0.4 mg/kg)	>1	Corta	>0.5
<b>AMT</b>	V.O.	15-30 mg	3-4 h	Larga	12-24
	V.R.	4-20 mg	>30	Larga	12-16
<b>4-PO-DMT (Psilocibina)</b>	V.O.	≈15mg (0.43 mg/kg)	20-40	Intermedia	4-6 (24)
	I.V.	1-2 mg	1 a 2	Corta	20 min
<b>4-OH-DMT (Psilocina)</b>	V.O.	6-20 mg (2 a 6 hongos)	20-40	Intermedia	4-8
<b>4-AcO-DMT</b>	V.O.	<del>8-25 mg</del> *>25mg	10-45	Intermedia	2-6 (14)
<b>4-AcO-DiPT</b>	V.O.	<u>15-30 mg</u>	30-45	Intermedia	2-6
<b>5-OH-DMT</b>	V.O.	≈100 mg (1.43 mg/kg)	20	Intermedia	2
	S.L.	≈50 mg (0.71 mg/kg)	5-25	Intermedia	1-1.5
	I.V.	<u>8-16 mg</u>	>1	Intermedia	1-2
	Inhalación	2-8 mg (0.03-0.11 mg/kg)	>1	Intermedia	1
	Insuflación	5-100 mg (0.47 mg/kg)	5-25	Intermedia	1-1.5
	Intrarrectal	≈30 mg (0.43 mg/kg)	15	Intermedia	1
<b>5-MeO-DMT</b>	V.O.+IMAO	30 mg	3-4	Intermedia	60-70 min
	S.L.	<u>≈10 mg</u>	--	--	--
	Insuflación	<u>≈10 mg</u>	3-4	Intermedia	60-70 min
	Inhalación	6-20 mg	>1	Corta	20 min
	I.V.	0.7-3.1 mg	>1	Corta	20 min
<b>5-MeO-DiPT</b>	V.O.	<u>6-12 mg</u>	20-30	Intermedia	4-8
	V.R.	--	--	Intermedia	4-6
<b>5-MeO-DALT</b>	V.O.	<u>12-25 mg (*50mg)</u>	15	Intermedia	2-4
<b>5-MeO-MiPT</b>	V.O.	<u>4-6 mg</u>	15-45	Intermedia	4-6
	V.R.	<u>12-20 mg</u>	>1	Intermedia	2-5

Tabla 4 Dosis típicas, potencia y duración de los efectos de triptaminas de mayor



*incidencia al 2017. \*Informes mencionan de ingestas en estas cantidades poco usuales. Elaboración propia. Referencias* <sup>26,50,52,54,57,58,68,71</sup>

A continuación, se describen para cada grupo de triptaminas la información relacionada a sus datos de liberación, como son: dosis típicas, duración de los efectos, periodo de latencia de los efectos; así como, algunos datos relevantes fuera del rango usual, de las triptaminas de mayor incidencia actual:

*Triptaminas simples no sustituidas:*

- **DMT:** Las vías de administración más frecuentes son vía oral, vía intravenosa y vía respiratoria (inhalación). Las dosis usuales de consumo son de ≈350 mg, 4-30 mg y 60-100 mg por V.O., I.V. y respiratoria respectivamente. La aparición de los efectos para la vía I.V. y vía respiratoria es rápida, de 45 segundos a 1 min, teniendo efectos máximos después de un minuto de la administración, sin embargo, la duración de los efectos es corta, alrededor de 15-30 min por vía I.V. y de 30-45 min por vía respiratoria, para vía oral es inactiva o poco activa con duración corta. Al consumirse en la bebida Ayahuasca, en la cual el promedio de dosis en 100ml de ayahuasca es de 24 mg de DMT, los efectos aparecen una hora después del consumo, y su duración puede ser de 4 horas. Estas diferentes duraciones se deben a que el DMT administrado por vía oral en mezclas líquidas como la Ayahuasca generalmente se asocia con un IMAO como aditivo, que disminuye el amplio metabolismo de primer paso a través de la MAO y por lo tanto no se inactiva rápidamente DMT por vía oral. Este comportamiento se asemeja al resto de triptaminas de este grupo como se observa en la **Tabla 5**. En cuanto a los efectos, es importante destacar que estos son generalmente menos intensos para la vía intramuscular en comparación de la vía intravenosa, mientras que por inhalación o vía oral acompañado con IMAO, los efectos son extremadamente intensos comparados con las vías parenterales.<sup>26,29,56-58,71</sup>
- **AMT y AET:** Para estos derivados sus principales vías de administración son la vía oral y la vía respiratoria para AMT, y vía oral para AET. Las dosis típicas son de 15-30 mg y de 4 -20 mg, respectivamente para AMT y 50-100 mg por

V.O. para AET. Después de la administración por vía oral, los efectos duran 8-12 h para AET y 12 a 14 h para AMT sin embargo, en algunos casos la acción de AMT puede durar hasta 48 horas.<sup>56,57</sup>

Triptamina No sustituida	Vía	Dosis típicas	Latencia (min)	Duración	
				Tipo	Tiempo
<b>DMT</b>	V.O.+IMAO V.O.	Hasta 350 mg (0.6-0.85 mg/kg)	60 NA/3-4	Intermedia Inactivo/corto	4 h NA/>0.5
	V.R.	60-100 mg (0.2-1 mg/kg)	1	Corta	0.5-1 h
	I.M.	60-100 mg (0.2-1 mg/kg)	2-5	Corta	0.5-1 h
	I.V.	4-30 mg (0.1-0.4 mg/kg)	>1	Corta	>0.5 h
<b>AMT</b>	V.O.	15-30 mg	3-4 h	Larga	12-24 h
	V.R.	4-20 mg	>30	Larga	12-16 h
<b>AET</b>	V.O.	<u>100-150 mg</u>	30	Larga	8-12 h
<b>DET</b>	V.O.	<u>50-100 mg</u>	40-60	Intermedia	2-4 h
<b>DPT</b>	V.O.	<u>100-250 mg</u>	30	Intermedia	2-4 h
<b>DALT</b>	V.O.	<u>40-100 mg</u>	--	Intermedia	2-4 h
<b>DiPT</b>	V.O.	<u>25-100 mg</u>	35	Intermedia	6-8 h

*Tabla 5 Dosis típicas, potencia y duración de los efectos de triptaminas simples no sustituidas. Elaboración propia. Fuente: Shulgin y Shulgin (1997)<sup>50</sup>, Hill y Thomas (2011)<sup>58</sup>, Greene (2013)<sup>56</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup>, Carbonaro (2016)<sup>71</sup>, Erowid (2017)<sup>54</sup>, Energy Control (2017)<sup>61</sup>.*

#### *Triptaminas simples 4-sustituidas:*

Los compuestos pertenecientes a este grupo generalmente se administran por vía oral, los usuarios han reportado que parece tener acciones similares a la psilocina y la psilocibina con respecto a otras triptaminas 4-sustituidas como 4-OH-DET, 4-OH-DiPT, 4-OH-MiPT, 4-AcO-DMT Y 4-AcO-DiPT sin embargo, hay poca información científica sobre sus propiedades de estos últimos compuestos, las cuales se puede observar en la **Tabla 6**. Además, informes de usuarios sugieren que los efectos tiene duraciones que varían de 2-6 h después de la ingestión de triptaminas simples sintéticas 4-sustituidas, incluyendo: 4-hidroxi-N-metil-N-etilriptamina (4-HO-MET), 4-hidroxi-N, N-dietilriptamina (4-HO-DET), 4-hidroxi-diisopropilriptamina (4-HO-DiPT), 4-hidroxi-N-metil-N-isopropilriptamina (4-HO-

MiPT), 4-acetoxi -N, N-dimetiltriptamina (4-Acetoxi-DMT) y 4-acetoxi-N, N diisopropiltriptamina (4-Acetoxi-DiPT).<sup>56,57</sup>

- **4-PO-DMT:** La administración de la psilocibina principalmente es por vía oral con una dosis típica de 15 mg, aunque se han reportado dosis de hasta 25 mg, así como por vía intravenosa con una dosis típica de 1-2 mg. Una vez administrado la aparición de los efectos es de 20-40 min para la vía oral y de 1-2 min para la vía intravenosa, y su duración es de 4-6 h por vía oral y 20 min por vía intravenosa. Aunque para la vía oral, la desaparición completa de los efectos puede ser de hasta 24h.<sup>26,73,74</sup>
- **4-OH-DMT:** Para la psilocina en su forma pura, la forma de consumo es por vía oral, con dosis típicas de 6-20 mg, induciendo un inicio rápido de los efectos que pueden durar de 4-8 h. Al consumirse principalmente a través de hongos alucinógenos, su cantidad es variable, aunque usuarios han informado que la cantidad de 2 a 6 hongos son efectivas.<sup>26,58,73</sup>

Triptamina 4-Sustituida	Vía	Dosis típicas	Latencia (min)	Duración	
				Tipo	Tiempo
<b>4-PO-DMT (Psilocibina)</b>	V.O.	15mg 0.43 mg/kg	20-40	Intermedia *Larga	4-6 h (24 h)
	I.V.	1-2 mg	1-2	Corta	20 min
<b>4-OH-DMT (Psilocina)</b>	V.O.	6-20 mg (2 a 6 hongos)	20-40	Intermedia	4-8 h
<b>4-AcO-DMT</b>	V.O.	8-25 mg *>25 mg	10-45	Intermedia	2-6 h
<b>4-AcO-DiPT</b>	V.O.	15-30 mg	30-45	Intermedia	2-6 h
<b>4-OH-MET</b>	V.O.	10-20 mg	30	Intermedia	4-6 h
<b>4-OH-DET</b>	V.O.	10-25 mg	30-45	Intermedia	4-6 h
<b>4-OH-DiPT</b>	V.O.	15-20 mg	15-20	Intermedia	2-3 h
<b>4-OH-MiPT</b>	V.O.	12-25 mg	20-40	Intermedia	4-6 h
<b>4-MeO-MiPT</b>	V.O.	20-30 mg	30-40	Intermedia	4-6 h

*Tabla 6 Dosis típicas, potencia y duración de los efectos de triptaminas simples 4-sustituidas. (-) Presenta la duración de efectos residuales. Elaboración propia. Fuente: Shulgin y Shulgin (1997)<sup>50</sup>, Greene (2013)<sup>56</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup>, Erowid (2017)<sup>54</sup>, Energy Control (2017)<sup>61</sup>*

*Triptaminas simples 5-sustituidas:*

Las triptaminas simples 5-sustituidas se administran principalmente por vía oral y tienen una duración de acción que varía entre 1-18 h, como muestra la **Tabla 7**.

- **5-OH-DMT:** Investigadores como Ott y Shulgin mediante experimentos de autoadministración se han determinado las vías principales, así como las dosis típicas para bufotenina, las cuales son: vía intranasal (5-100 mg), sublingual (50 mg), intrarrectal (30 mg), por inhalación (2-8 mg) y por vía oral (100 mg). Para cada administración, se informó que la aparición de efectos son dosisdependientes.<sup>50,57</sup>

Triptamina 5-sustituida	Vía	Dosis típicas	Latencia (min)	Duración	
				Tipo	Tiempo
5-OH-DMT	V.O.	≈100 mg (1.43 mg/kg)	20	Intermedia	2 h
	S.L.	≈50 mg (0.71 mg/kg)	5-25	Intermedia	1-1.5 h
	I.V.	<u>8-16 mg</u>	>1	Intermedia	1-2 h
	Inhalación	2-8 mg (0.03-0.11 mg/kg)	>1	Intermedia	1 h
	Insuflación	5-100 mg (0.47 mg/kg)	5-25	Intermedia	1-1.5 h
	Intrarrectal	≈30 mg (0.43 mg/kg)	15	Intermedia	1 h
5-MeO-DMT	V.O.+IMAO	30 mg	3-4	Intermedia	60-70 min
	S.L.	≈ <u>10 mg</u>	--	--	--
	Insuflación	≈ <u>10 mg</u>	3-4	Intermedia	60-70 min
	Inhalación	6-20 mg	>1	Corta	20 min
	I.V.	0.7-3.1 mg	>1	Corta	20 min
5-MeO-AMT	V.O.	<u>2.5-4.5 mg</u>	60-70	Larga	12-18 h
5-MeO-DET	V.O.	<u>1-3 mg</u>	30	Intermedia	3-4 h
5-MeO-DiPT	V.O.	<u>6-12 mg</u>	20-30	Intermedia	4-8 h
	V.R.	--	--	Intermedia	4-6 h
5-MeO-DALT	V.O.	<u>12-25 mg (*50mg)</u>	15	Intermedia	2-4 h
5-MeO-MiPT	V.O.	<u>4-6 mg</u>	15-45	Intermedia	4-6 h
	V.R.	<u>12-20 mg</u>	>1	Intermedia	2-5 h

*Tabla 7 Dosis típicas, potencia y duración de los efectos de triptaminas simples 5-sustituidas. NA: No aplica y “—”: Información no disponible. Elaboración propia. Fuente: Shulgin y Shulgin (1997)<sup>50</sup>, Shen (2010)<sup>75</sup>, Greene (2013)<sup>56</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup>, Erowid (2017)<sup>54</sup>, Energy Control (2017)<sup>61</sup>*

- **5-MeO-DMT:** Las vías de administración más frecuentes son la vía oral y la vía parenteral (intravenosa e intramuscular) sin embargo, por vía oral tiene una actividad mínima debido a que es ampliamente metabolizado por la MAO, al contrario de cuando se administra por vía parenteral o vía respiratoria. Por vía oral la dosis típica es de 30 mg, para insuflación o sublingual la dosis es de 10mg, para vía intravenosa la dosis es de 0.7-3.1 mg y al inhalarse la dosis es de 6-20 mg. Usualmente los efectos comienzan 3-4 min después de la administración V.O. o por insuflación, y tiene una duración de 60-70 minutos después de la insuflación o por vía oral.<sup>44,56,75,76</sup>
- **5-MeO-DALT:** Usualmente se administra por vía oral, sus dosis típicas varían de 12-25 mg, aunque se ha reportado dosis más altas (hasta 50 mg). Sus efectos son dosis dependientes, la aparición de efectos es de 15 min después de la administración, y su duración puede abarcar de 2 a 4 h. Sin embargo, se ha reportado que la alteración visual persiste por un periodo más prolongado.<sup>52,57</sup>
- **5-MeO-DiPT:** La vía de administración más usual es la vía oral con dosis típicas de 6-12 mg, aunque también se puede fumar o inhalar. Los efectos inician de 20-30 min después de la administración, y pueden tener una duración de 3-6 h.<sup>57</sup>
- **5-MeO-MiPT:** Las vías de administración más frecuentes son vía oral y vía respiratoria por inhalación. El rango de dosis es de 4-6 mg por vía oral con una duración de efectos de 4-6 h, mientras por inhalación la dosis típica es de 12-20 mg, el inicio de los efectos es inmediato y la duración de estos es de 2-5h.<sup>57</sup>

### 3.3.3. Absorción:

- Comportamiento con membranas biológicas

De acuerdo con su estructura química, las triptaminas simples presentarán una mayor o menor capacidad para atravesar membranas biológicas por difusión simple, siendo que aquellas de carácter no polar atravesarán con mayor facilidad estas

membranas, siendo la más relevante la barrera hematoencefálica (BHE), debido a que en el SNC se encuentra su principal sitio de acción. De tal modo, que se tiene una tendencia característica por grupos de triptaminas, a mayor LogP mayor liposolubilidad, como se muestra en la **Tabla 8**.

Grupo de triptamina	Triptamina	Sustituyentes	Liposolubilidad LogP <sub>octanol/agua</sub> (LogKoW)
No sustituidas en el anillo	AMT	Et: 1 metilo	2.35
	DMT	Et: 2 metilos	2.90
4-Sustituidas	Psilocibina	Et: 2 metilos; C4: -PO <sub>4</sub>	-1.60
	Psilocina	Et: 2 metilos; C4: -OH	2.54
5-Sustituidas	5-MeO-DMT	Et: 2 metilos; C5: -MeO	2.87
	5-OH-DMT	Et: 2 metilos; C5: -OH	2.54

*Tabla 8 Comparación de absorción de grupos de triptaminas simples. Et: Grupo etilamina. \*Valores estimados de Log KoW calculados mediante el programa XLogP3, obtenidos de PubChem<sup>25</sup>. Elaboración propia. Fuente: Shen (2010)<sup>75</sup>, Corkery (2012)<sup>55</sup>, Tyls (2014)<sup>74</sup>, Carbonaro (2016)<sup>71</sup>, Dinis-Oliveira (2017)<sup>73</sup>.*

#### *Triptaminas simples no sustituidas:*

- **DMT:** Esta triptamina mediante tres mecanismos diferentes puede atravesar diferentes barreras, de modo que puede distribuirse y almacenarse en el cerebro (sitio de acción): <sup>71</sup>
  - Atraviesa BHE por transporte activo a través de la membrana plasmática endotelial mediante una absorción dependiente de Mg<sup>2+</sup> y ATP.
  - Atraviesa mediante captación celular por los transportadores de captación de serotonina (SERT) en la membrana plasmática neuronal.
  - También puede absorberse mediante transporte facilitado de las vesículas sinápticas, conocidas como vesículas neuronales transportadoras de monoaminas 2 (VMAT2).

### *Triptaminas simples 4-sustituidas*

- **Psilocibina:** Es considerado un alcaloide zwitteriónico o dipolar<sup>§§</sup>, debido a la presencia de su grupo fosfato altamente polar, con lo cual está triptamina es muy soluble en agua, más que su análogo psilocina. En consecuencia, en estudios *in vivo* se determinó que se absorbe con mayor facilidad en el tracto gastrointestinal principalmente en el yeyuno y el colon en ratas. También se observó que la psilocibina se hidroliza rápidamente en el intestino a psilocina, indicando que esta se absorbe principalmente o incluso únicamente como psilocina.<sup>73</sup>
- **Psilocina:** Es más soluble en lípidos que la psilocibina, después de la ingestión cerca del 50% es absorbida por el tracto digestivo en ratas.<sup>74</sup>

### *Triptaminas simples 5-sustituidas*

- **5-MeO-DMT:** En cuanto a su absorción al tener un coeficiente de partición aceite/agua relativamente alto (2.87), se intuye que puede penetrar fácilmente barreras de lipoproteínas como la barrera hematoencefálica. Después de la administración intraperitoneal (i.p.), se elimina con una vida media ( $t_{1/2}$ ) de 12-19 min en ratones, considerándose que presenta un perfil de absorción rápida.<sup>75</sup>
- **5-OH-DMT:** La bufotenina tiene un bajo coeficiente de partición, por lo tanto, tiene baja penetración a través de barreras lipoproteicas.<sup>75</sup>
- **5-MeO-DALT:** Esta triptamina presenta una absorción hacia la corriente sanguínea directamente desde el estómago y tiene un metabolismo rápido.<sup>52</sup>

#### 3.3.4. Distribución: Modelo farmacocinético y factores de distribución

La fase de distribución dependerá de la absorción de la triptamina. De manera general, los datos de distribución por grupo de triptamina se resumen en la **Tabla 9**.

---

<sup>§§</sup> Es un compuesto químico eléctricamente neutro pero que tiene cargas formales positivas y negativas sobre átomos diferentes.<sup>176</sup>

Grupo de triptamina	Triptamina	Distribución en tejidos	Sitios de almacenamiento	Factores de distribución		
				T <sub>d</sub> (min)	V <sub>d</sub> /C <sub>max</sub>	B
<b>No sustituidas en el anillo</b>	DMT (sin IMAO)	SNC	Cerebro e Hígado	IV: 2 IM: 10-15 VO: 90-120	[12-90 µg/L] V <sub>d</sub> : 33-55 kg/L	1.8% D <sub>i</sub>
<b>4-Sustituidas</b>	Psilocibina Psilocina	<u>Homogéneo</u>	<u>Cerebro</u>	VO: 80-105	<u>80% conjugada</u>	<u>50% D<sub>i</sub></u>
<b>5-Sustituidas</b>	5-MeO-DMT	<u>Homogéneo</u>	<u>Hígado, Riñón y Cerebro</u>	<u>IP: 5-7</u>	--	--
	5-OH-DMT	<u>Periférico</u>	<u>Pulmón y corazón</u>	<u>IP:13</u>	--	--

*Tabla 9 Datos de distribución de los diferentes grupos de triptaminas simples. Subrayados los datos de modelos animales. T<sub>d</sub>: tiempo de distribución, V<sub>d</sub>: volumen de distribución, C<sub>max</sub>: Concentración máxima en sangre; y “—”: Información no disponible. . Elaboración propia. Fuente: Shen (2010)<sup>75</sup>, Hill y Thomas (2011)<sup>58</sup>, Corkery (2012)<sup>55</sup>, Greene (2013)<sup>56</sup>, Tyls (2014)<sup>74</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup>, Carbonaro (2016)<sup>71</sup> y Dinis-Oliveira (2017)<sup>73</sup>.*

- Distribución en tejidos

*Triptaminas simples no sustituidas:*

- **DMT:** Debido a sus mecanismos de absorción, producen altas concentraciones intracelulares y vesiculares dentro de las neuronas, sugiriendo que el DMT tiene un papel biológico, como un papel adaptativo en procesos biológicos o en mecanismos de protección celular. DMT se incorpora y almacena dentro de las células a través de SERT y VMAT2 con los cuales tiene alta afinidad de unión, con lo que se sugiere que el DMT (y otras triptaminas) son sustratos para ambos transportadores.<sup>56,71</sup>

*Triptaminas simples 4-sustituidas:*

- **Psilocibina y Psilocina:** Debido a su absorción presenta una mayor biodisponibilidad en sistema nervioso central, además por el proceso de hidrólisis presente en esa etapa el perfil farmacocinético de ambas triptaminas es homólogo. En estudios farmacocinéticos en animales se determinó que solo el 50% de psilocibina marcada se absorbe después de la



administración oral y se distribuye de manera casi uniforme a todos los tejidos incluyendo el cerebro. La psilocina se concentra principalmente en la neocorteza, el hipocampo, el sistema motor extrapiramidal. En ratones, antes del cerebro, se acumula en los riñones e hígado. Además se encontró que el 80% de psilocina en plasma se encontraba en forma conjugada.<sup>73,74</sup>

#### *Triptaminas simples 5-sustituidas:*

- **5-OH-DMT:** En estudios con modelos animales se mostró que después de la administración subcutánea, estaba presente en concentraciones más altas en pulmón y corazón en lugar del cerebro como se esperaba, indicando que probablemente no atraviesa de manera eficiente la BHE.<sup>57</sup>
- **5-MeO-DMT:** Se acumula en diversos órganos como hígado, riñón y cerebro, en diferentes modelos animales, destacando que la concentración de 5-MeO-DMT es  $\approx 1.7$  veces mayor en el cerebro que en sangre, 45 minutos después de la administración intraperitoneal. Este compuesto se distribuye ampliamente en regiones cerebrales como corteza, tálamo, hipotálamo, médula y cerebelo.<sup>75</sup>

- Factores de distribución:

#### *Triptaminas no sustituidas*

- **DMT:** El tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre después de la administración intravenosa es de 2 minutos, por administración intramuscular es de 10-15 min y por vía oral es de 90-120 min. Los efectos psicoactivos se presentan a concentraciones plasmáticas de 12-90  $\mu$ /L con un volumen aparente de distribución de 36-55 L/kg. Para que DMT sea biodisponible, la formulación contiene un IMAO, resultando en concentraciones sanguíneas de hasta 1.0 mg/ml. Sin el IMAO aproximadamente el 1.8% de la dosis inicial está disponible en sangre.<sup>58,71</sup>

#### *Triptaminas 4-sustituidas:*

- **Psilocibina y Psilocina:** Después de la administración en animales alcanza niveles plasmáticos máximos a los 90 min. En humanos, la psilocibina y la psilocina es detectable en cantidades significativas en plasma de 20-40 min después de la administración oral, y alcanza concentraciones máximas de psilocina entre los 80-105 min, y se pueden detectar hasta por 6 horas.<sup>73,74</sup>

#### *Triptaminas 5-sustituidas:*

- **5-MeO-DMT:** Después de la administración intraperitoneal (i.p.), alcanza una concentración máxima (Cmax) entre los 5-7 min y se elimina con una vida media (t1/2) de 12-19 min en ratones.<sup>75</sup>
- **5-OH-DMT:** Después de la administración alcanza una Cmax alrededor de 13 min después de la administración i.p. y se elimina con t1/2 de aproximadamente 25 min.<sup>75</sup>
- **5-MeO-DALT:** No hay información farmacocinética confiable y relevante sobre 5-MeO-DALT en términos de dosis letal, vida media, volumen de distribución.<sup>52</sup>

#### 3.3.5. Metabolismo o Biotransformación

El estudio del metabolismo de derivados de triptamina es escaso a excepción de algunos derivados como psilocina, DMT, 5-MeO-DMT y 5-MeO-DiPT que se han llevado a cabo en animales de laboratorio, y también en humanos más recientemente. Sin embargo, no hay información disponible suficiente de otros derivados de triptamina con respecto a sus rutas metabólicas. Considerando los datos obtenidos de estudios metabólicos limitados se ha determinado que no todas las triptaminas comparten una ruta metabólica común, varía de acuerdo con la posición de los sustituyentes. En general, después de la absorción los análogos de triptamina experimentan un metabolismo de fase I y II. Algunos derivados de triptamina como 5-HT, DMT, 5-OH-DMT y 5-MeO-DMT se metabolizan principalmente a través de la MAO-A por desaminación oxidativa generando sus correspondientes derivados de ácido indólico (IAA).<sup>59</sup>

- Vías de metabolismo propuestas

#### *Triptaminas no sustituidas*

- **DMT:**

El metabolismo de DMT, considerando la ausencia de DMT inalterado en orina y su rápida desaparición en plasma, es extremadamente rápido, explicando así la poca o nula actividad después de la ingesta oral de DMT, este se resume en la **Figura 26**. Principalmente, la DMT sufre un amplio metabolismo de primer paso de degradación por la MAO, mediante desaminación oxidativa de la cadena lateral, sin embargo, presenta vías metabólicas alternativas de biotransformación las cuales son N-oxidación, N-desmetilación y ciclación, aunque son probablemente menores. En conjunto, a través de estas diversas vías se producen varios metabolitos como N-metiltriptamina (NMT), 6-hidroxi-DMT (6-OH-DMT), 6-hidroxi-DMT-N-óxido (6-OH-DMT-NO), DMT-N-óxido (DMT-NO) y ácido 3-indolacético (3-IAA). Pero los principales metabolitos de DMT son DMT-NO e 3-IAA.<sup>56,58,77,78</sup>

En fracciones microsomales de hígado de conejo pretratadas con iproniazida, un IMAO, se encontraron 5 compuestos de indol: DMT, NMT, 6-OH-DMT, 6-OH-DMT-NO y DMT-NO; sin embargo, en la preparación microsomal cerebral de conejo nuevamente con pretratamiento con iproniazida, no se identificaron metabolitos 6-hidroxi, sugiriendo que el metabolismo de DMT es diferente en el cerebro y la periferia. Además, la formación de 3-IAA, como uno de los principales metabolitos se debe principalmente a una desaminación directa por MAO y no solo a la desaminación oxidativa de NMT, como se determinó en el trabajo de Barker (1982), en el que el pretratamiento con la iproniazida (IMAO) en homogenados de cerebro de rata inhibió la formación de 3-IAA en un 83%, la formación de NMT y DMT-NO se inhibió en un 90%, sugiriendo que el aumento en la semivida de DMT se debe a la inhibición de la MAO y de las enzimas responsables de la desmetilación y N-oxidación.<sup>71</sup>

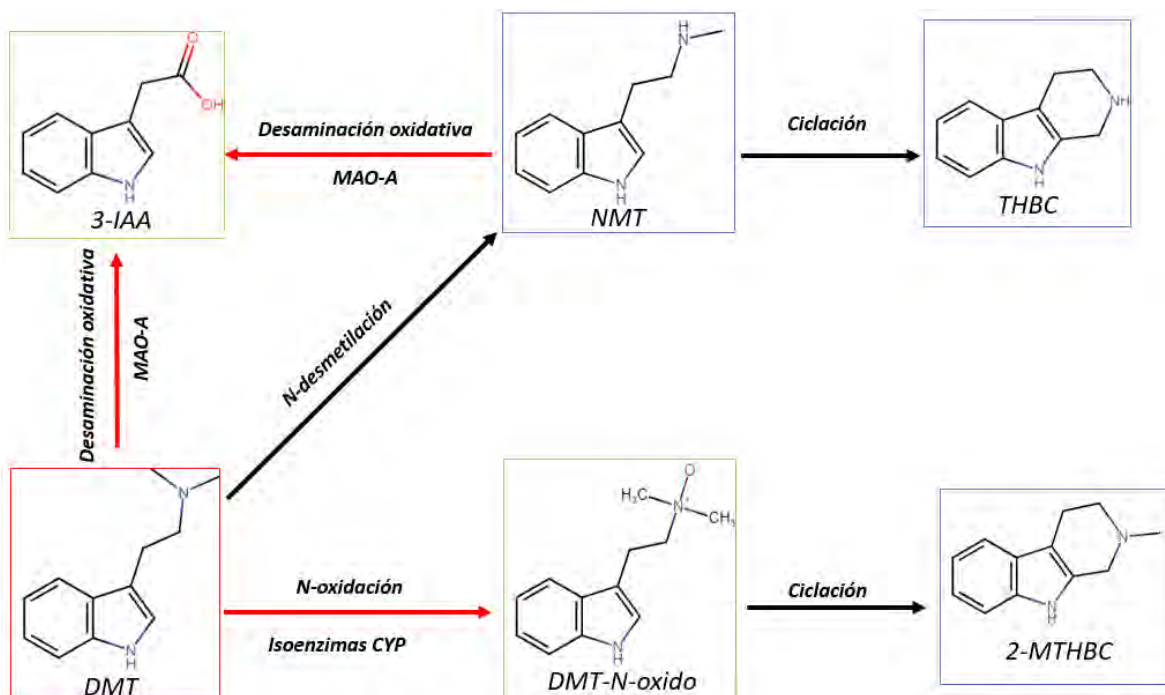


Figura 26 Metabolismo propuesto para triptaminas simples no sustituidas, tomando como modelo la biotransformación de DMT en humanos. Después del consumo oral, la DMT tiene 2 vías principales (flechas rojas), la vía metabólica principal causante de su rápida inactivación es la desaminación oxidativa por la MAO-A en hígado e intestino. Este proceso de esta vía es el sitio de acción de los IMAO y es parcialmente bloqueada extendiendo los efectos del DMT. También como vía principal está la N-oxidación. Como vías secundarias (flechas negras) están la N-desmetilación y la Ciclación. 3-IAA: Ácido 3-indolacético; 2-MTHBC: 2-metil-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolina; NMT: N-metiltriptamina; y THBC: 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolina. Metabolitos primarios en verde, y metabolitos secundarios en azul. Elaboración propia. Fuente: Carbonaro (2016)<sup>71</sup> y Araujo (2015)<sup>59</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>

En humanos, mediante un estudio realizado por Riba y sus colaboradores (2014) identificaron los metabolitos de DMT en orina humana, después de la ingestión de DMT solo, en preparación de Ayahuasca y por inhalación. El DMT solo era inactivo, no se recuperó DMT en orina, el metabolito principal dependiente de MAO, ácido 3-indolacético (3-IAA) fue el 97% del metabolito detectado, y el DMT-NO solo el 3%. Al administrarse en forma de Ayahuasca, junto con  $\beta$ -carbolinas, DMT fue activo,

menos del 1% de DMT se excretó inalterado, los niveles de IAA se redujeron 50% y el DMT-NO aumentó en un 10%, siendo el metabolito principal, y como metabolitos menores se identificaron N-metiltriptamina (NMT), 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -carbolina (2-MTHBC) y 1,2,3,4-tetrahidro- $\beta$ -carbolina (THBC). Aunque el NMT es sustrato para la MAO y es probable se metabolice a IAA. Se encontró un metabolismo similar para el DMT fumado, exhibió efectos psicoactivos y DMT no metabolizado (10%) en orina junto con  $\approx$ 63% de IAA y 28% de DMT-NO.<sup>78,79</sup>

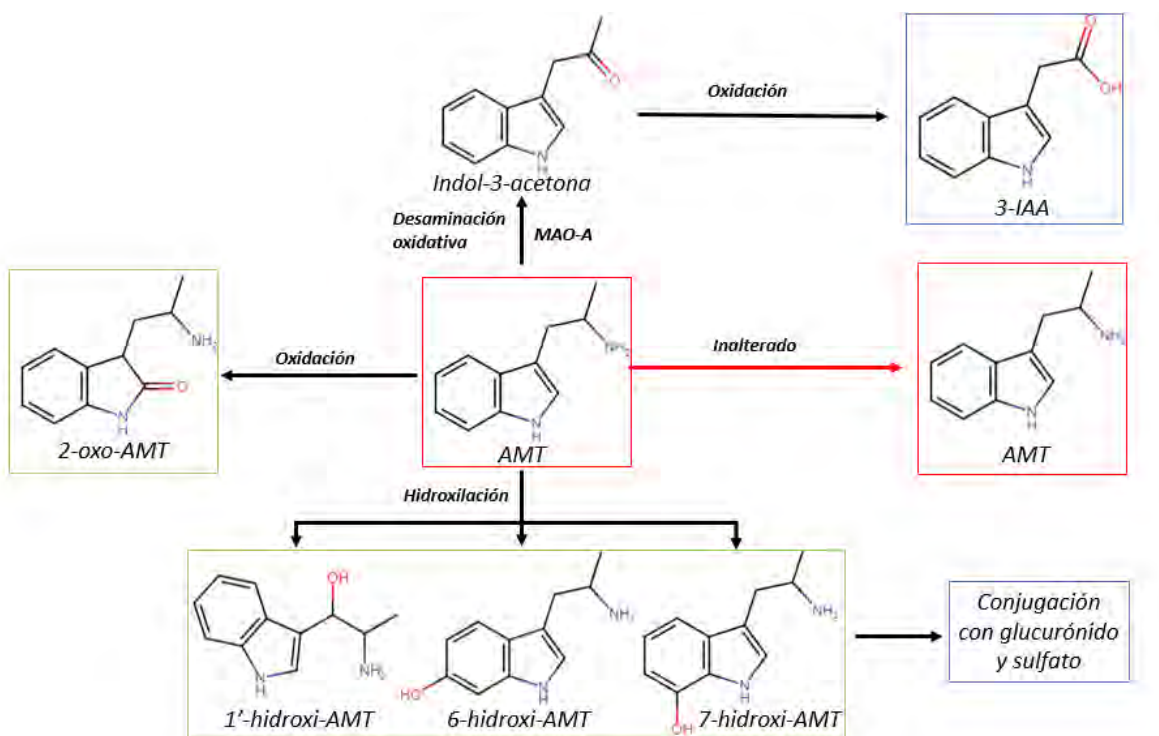
El resto de triptaminas simples no sustituidas no se han dilucidado por completo. Es probable que estos compuestos sean metabolizados por MAO. Destacando que la AET y AMT poseen un grupo metilo en carbono alfa que proporciona protección ante el metabolismo por la MAO, permitiendo actividad por vía oral.<sup>56</sup>

- AMT:

En triptaminas simples alfa sustituida como AMT y AET, hay poca información sobre su metabolismo. Sin embargo, Kanamori y colaboradores investigaron de manera específica, las vías metabólicas de AMT. Utilizando ratas Wistar macho luego de 24h identificaron en orina, mediante GC / MS después de la derivatización con TFA o TMS, los metabolitos 2-oxo-AMT, 6-hidroxi-AMT, 7-hidroxi-AMT y 10-hidroxi-AMT (1'-hidroxi-AMT). Se determinó que AMT se metabolizó deficientemente en ratas, debido a que la señal identificada para el resto de los metabolitos fue menor en comparación con el AMT inalterado en orina.<sup>80,81</sup>

Los autores proponen que las vías metabólicas principales consisten en hidroxilación en el anillo indol en las posiciones 6 y 7 u oxidación en la posición 2, mientras que las posiciones 4 y 5 permanecen inalteradas, seguido por conjugación con glucurónido o sulfatos, como se muestra en la **Figura 27**. Se piensa que la hidroxilación en la posición 10 del anillo indol, es debido a su estructura de cadena lateral, como la anfetamina, estimulante con cadena de propilo lateral idéntica a AMT que presenta esta misma reacción en su metabolismo. También se considera viable la desaminación oxidativa a indol-3-cetona seguida de oxidación a ácido 3-indolacético como posible vía metabólica en ratas, como es el caso de la anfetamina, debido a que se detectó una pequeña cantidad de ácido 3-indolacético,

aunque no se detectó indol-3-cetona. En humanos, se piensa que presenta las vías antes propuestas, considerando que la desaminación oxidativa es mínima dado que presenta una duración de efectos prolongada (12-24h), debido a que el grupo alfa metilo protege la AMT de la degradación por MAO. <sup>80,81</sup>



*Figura 27 Metabolismo propuesto para AMT en humanos. AMT es metabolizado deficientemente, siendo AMT sin alterar la mayor cantidad de sustancias identificadas. Sin embargo, se identificaron metabolitos en menor cantidad, deduciendo que las vías de AMT consisten en hidroxilación u oxidación. Aunque también es posible la desaminación oxidativa formando el 3-IAA. Vías principales (flechas rojas) y vías secundarias (flechas negras). Metabolitos primarios en verde, y metabolitos secundarios en azul. Elaboración propia. Fuente: Kanamori (2008)<sup>81</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>*

*Triptaminas 4-sustituidas:*

- Psilocina y Psilocibina:

El metabolismo de psilocibina y psilocina, se resume en la **Figura 28**. Después de la administración vía oral, la psilocibina se desfosforila rápidamente en el ambiente

ácido del estómago o por fosfatasa alcalina junto con esterasas no específicas en el intestino, el riñón o en sangre, generando el compuesto de fenol, psilocina, cruzando la barrera hematoencefálica. Como se mencionó, dado que el efecto de la psilocibina es bloqueado por la desfosforilación, es la psilocina el metabolito activo de la psilocibina, por lo tanto, puede denominarse profármaco de la psilocina, y siempre que se refiera a efectos *in vivo* de psilocibina, es la psilocina la responsable de los efectos.<sup>73,74,82</sup>

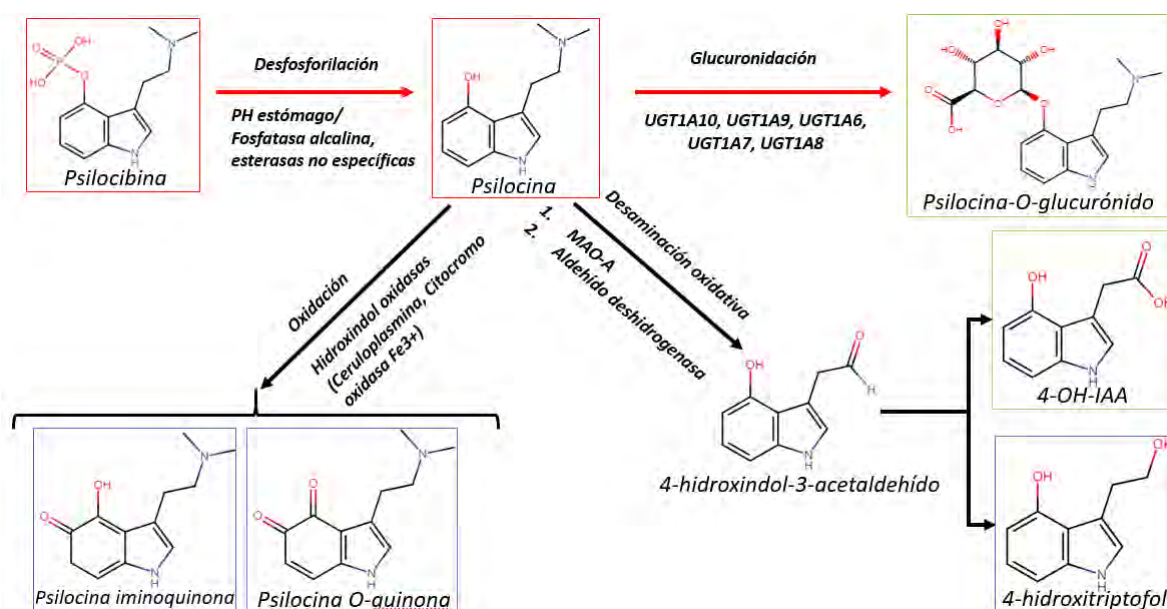


Figura 28 Metabolismo propuesto para triptaminas simples 4-sustituidas, tomando como modelo la Biotransformación de psilocibina y psilocina en humanos. Tiene 2 vías principales, la desaminación oxidativa de psilocina producto de la desfosforilación de psilocibina, produciendo ácido 4-hidroxindolacético (4-OH-IAA) como vía metabólica menor, y la glucuronidación como la vía metabólica mayor. Así como, otras vías secundarias y la formación de otros metabolitos productos de 4-OH-IAA. Vías principales (flechas rojas) y vías secundarias (flechas negras). Metabolitos primarios en verde, y metabolitos secundarios en azul. Elaboración propia. Fuente: Dinis-Oliveira (2017)<sup>73</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos CHEMBL<sup>24</sup>

La psilocina es metabolizada principalmente por glucuronidación hepática por enzimas de fase II: se glucuroniza mediante enzimas endoplasmáticas UDP-

glucuroniltransferasa (UGT) a psilocina-O-glucurónido en hígado, siendo el principal metabolito detectado en orina humana. Sin embargo, la psilocina además de esta ruta metabólica puede sufrir metabolismo oxidativo en humanos comparable al de serotonina por su similitud estructural. La psilocina se metaboliza mediante desmetilación y desaminación oxidativa por la MAO o la Aldehído Deshidrogenasa en hígado, pasando de psilocina a 4-hidroxiindol-3-acetaldehído (4-HIA) como metabolito intermedio inactivo y produciendo al final ácido 4-hidroxiindol-3-acético (4-HIAA) y 4-hidroxitriptofol (4-HT). Por esta vía en que se forman estos metabolitos menores se degrada cerca del 4% de la psilocina. Por último, hay una tercera vía posible, mediante oxidación de la psilocina por hidroxindol oxidasas a un producto con estructura o-quinona o iminoquinona.<sup>57,58,73,74</sup>

Se necesitan más estudios para identificar los metabolitos adicionales y la influencia de las interacciones farmacológicas y los polimorfismos en la farmacocinética y la farmacodinamia. La identificación de metabolitos adicionales también es importante para el análisis toxicológico cualitativo y cuantitativo.<sup>73</sup>

#### *Triptaminas 5-sustituidas:*

- 5-MeO-DMT y 5-OH-DMT:

El metabolismo de 5-MeO-DMT es parecido al descrito para la DMT. De manera general, es mediado por citocromo hepático P45 a través de O-desmetilación, 6-hidroxilación o N-desmetilación, seguido de la formación del conjugado con glucurónido o sulfuro como se muestra en la **Figura 29**.<sup>58</sup>

El 5-MeO-DMT es inactivado rápidamente a través de la desaminación oxidativa mediada por la MAO-A, mientras que una parte mínima se transforma en el metabolito activo bufotenina a través de CYP2D6 mediante una O-desmetilación, que se une al receptor 5-HT 2<sup>a</sup> con una afinidad mayor que 5-MeO-DMT. Posteriormente, la bufotenina se inactiva posteriormente a través de la desaminación oxidativa por la enzima MAO-A.<sup>56,57,75</sup>

Similar al DMT, la 5-MeO-DMT presenta otras rutas metabólicas alternativas como O-desmetilación, N-desmetilación e hidroxilación. En modelos animales se identificó



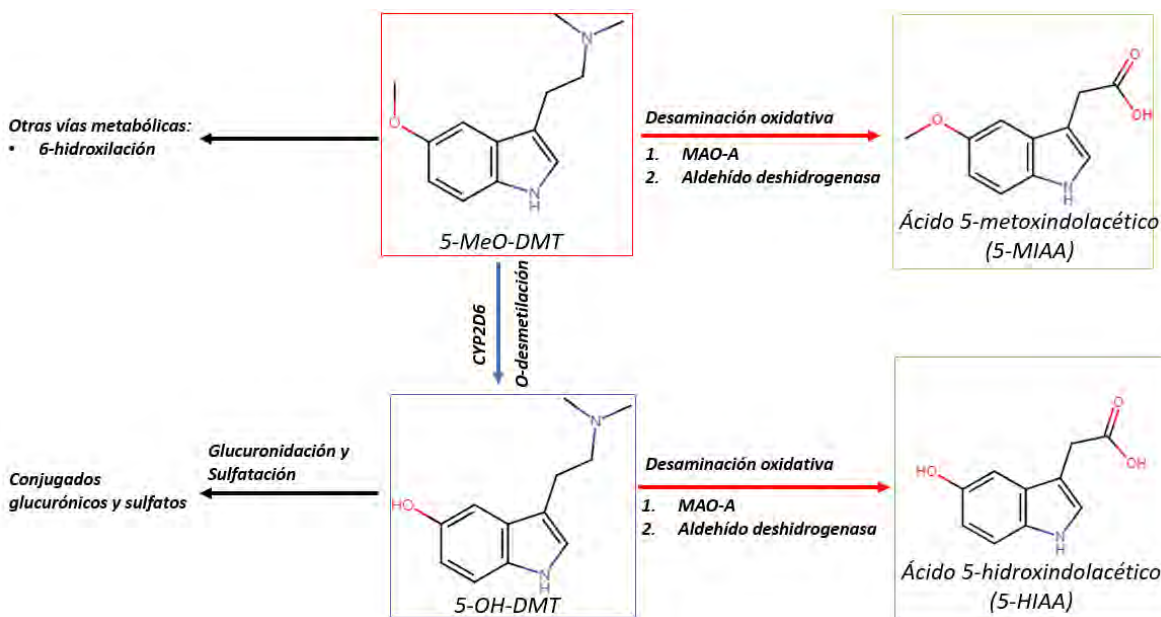


Figura 29 Metabolismo de 5-MeO-DMT y 5-OH-DMT en humanos como modelo para biotransformación de triptaminas simples 5-sustituidas. La vía metabólica primaria de 5-MeO-DMT es la desaminación oxidativa a ácido 5-metoxiindolacético por la monoamino oxidasa A (MAO-A). Una pequeña parte de 5-MeO-DMT es O-desmetilada a bufotenina (5-OH-DMT) por el citocromo P-450 2D6 (CYP2D6). Vías principales (flechas rojas) y vías secundarias (flechas negras). Metabolitos primarios en verde, y metabolitos secundarios en azul. Elaboración propia. Fuente: Halberstadt (2016)<sup>72</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>

al ácido 5-metoxiindolacético (5-MIAA) como el principal metabolito en un 54% en orina murina, seguido de conjugado glucurónico de 5-hidroxi-dimetiltriptamina en un 23%, ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en un 14% y bufotenina en un (9%). Se determinó que la desaminación oxidativa y la O-desmetilación son las dos vías principales de 5-MeO-DMT en ratas.<sup>75</sup>

Mediante estudios utilizando fracciones microsomales de hígado humano, hepatocitos, enzimas recombinantes, y modelos de ratón humanizados\*\*\* con CYP2D6, se confirmó que 5-MeO-DMT se inactiva principalmente a través de una vía de desaminación catalizada por MAO-A en humanos, aunque parte de 5-MeO-

\*\*\* Ratonos que tiene algunos genes y/o tejidos humanos.

DMT es O-desmetilado a bufotenina mediada predominantemente por CYP2D6 humano. En estudios posteriores, en microsomas hepáticos humanos, determinaron que la isoforma alélica CYP2D6\*10 tiene una actividad enzimática mucho menor en la catálisis de 5-MeO-DMT en comparación a la enzima CYP2D6\*1 de tipo salvaje, sugiriendo que los sujetos que porten la variante CYP2D6\*10 producirán menos bufotenina a partir de 5-MeO-DMT. Por lo tanto, considerando la importancia de CYP2D6, es necesario elucidar la formación de bufotenina para comprender la farmacocinética de 5-MeO-DMT y el riesgo de intoxicación. Sin embargo, considerando la baja exposición sistémica a bufotenina producida a partir de 5-MeO-DMT y a su poca penetración a la barrera hematoencefálica por parte de bufotenina, la bufotenina periférica producida puede no ser capaz de cruzar la barrera hematoencefálica, evitando una concentración suficiente en el cerebro para ejercer neurotoxicidad <sup>75</sup>

- 5-MeO-DiPT:

El metabolismo de esta triptamina se resume en la **Figura 30**, no se ha investigado de manera específica, sin embargo, recientemente se han identificado tres metabolitos principales. Al encontrarse rutas metabólicas para otros derivados de triptamina, puede ser que 5-MeO-DiPT tenga una ruta metabólica similar considerando sus metabolitos principales. Con base en lo anterior, se proponen 3 rutas metabólicas de fase 1 en humanos: <sup>55</sup>

- 1) La O-desmetilación a 5-hidroxi-N, N-diisopropiltriptamina (5-OH-DiPT)
- 2) Hidroxilación directa en posición 6 del anillo y/o metilación del grupo hidroxilo en posición 5, para producir 6-hidroxi-5-metoxi-N-diisopropiltriptamina (6-OH-5-MeO-DiPT)
- 3) Degradación de la cadena lateral por N-desalquilación a la correspondiente amina secundario 5-MeO-NIPT

Estos metabolitos hidroxilados se detectaron principalmente, aunque pueden experimentar reacciones de fase II, siendo eliminados en menor cantidad como conjugados de sulfato o glucurónido. <sup>55</sup>

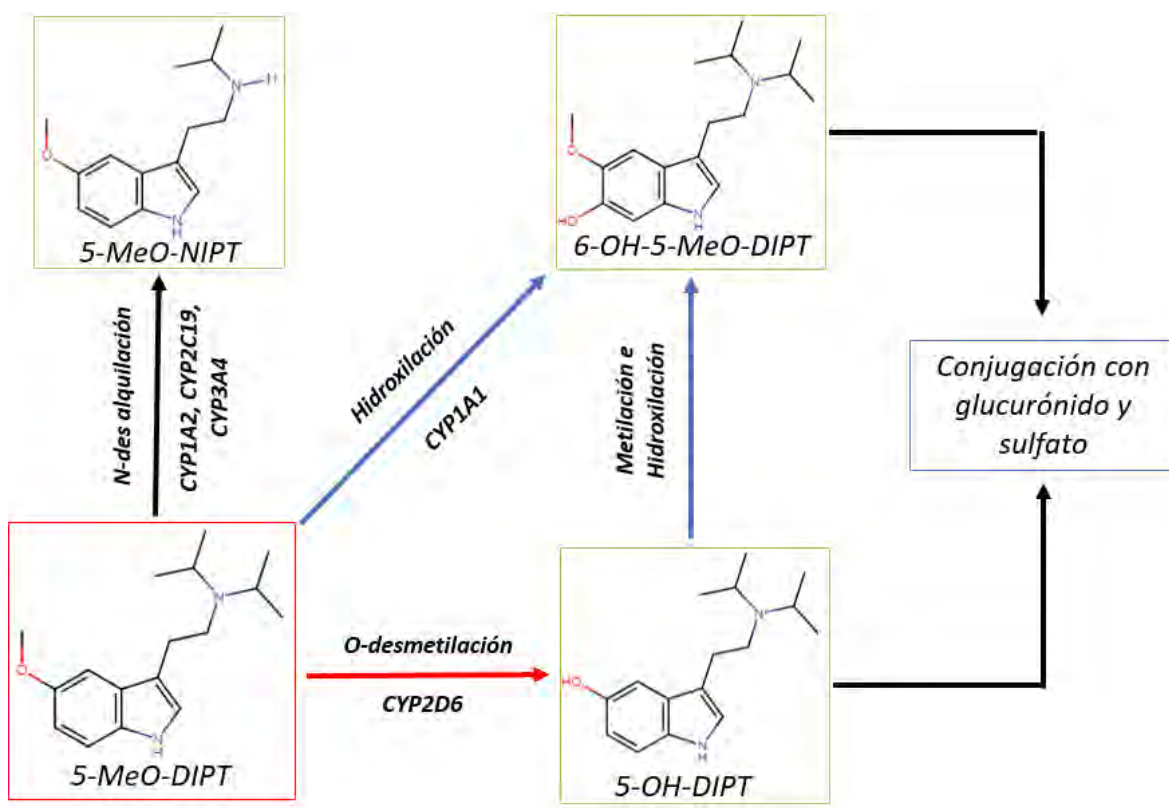
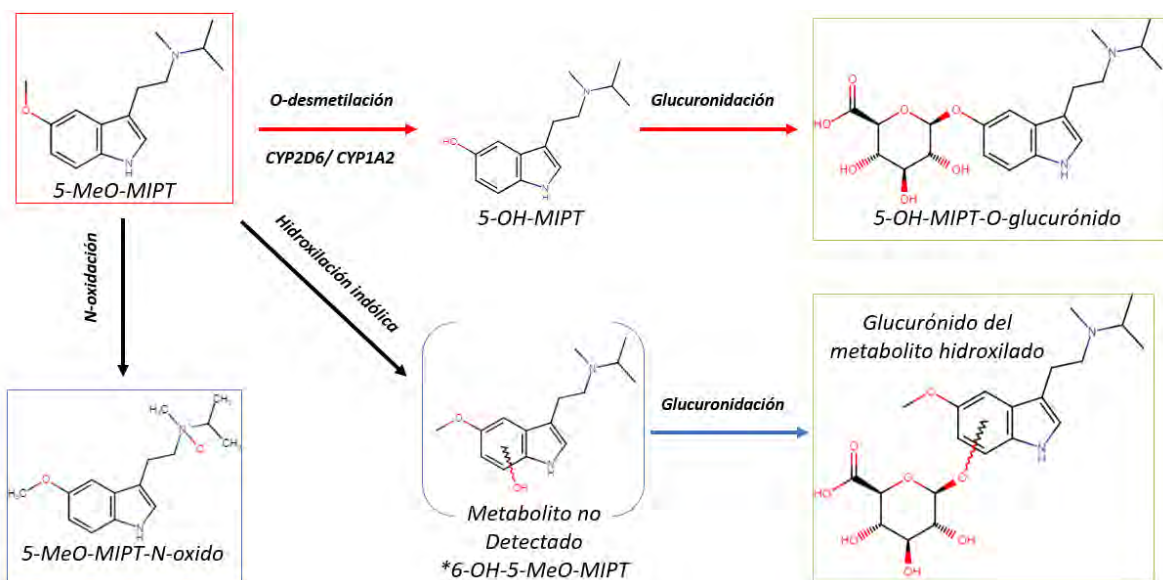


Figura 30 Metabolismo propuesto de 5-MeO-DIPT en humanos. La vía metabólica primaria de 5-MeO-DIPT es la O-desmetilación a 5-OH-DIPT, seguido por la vía de Hidroxilación, siendo el producto hidroxilado 6-OH-5-MeO-DIPT el metabolito principal. Una pequeña parte de 5-MeO-DIPT es N-desalquilada. Parte de los productos de hidroxilación y O-desmetilación se conjugan con glucurónido y sulfato. Vías principales (flechas rojas) y vías secundarias (flechas negras). Metabolitos primarios en verde, y metabolitos secundarios en azul. Elaboración propia. Fuente: Corkery (2012)<sup>55</sup> y Araujo (2015)<sup>59</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>

Recientemente, mediante estudios *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos, se determinó que CYP2D6 es responsable de la O-desmetilación de 5-MeO-DIPT, CYP1A1 para la hidroxilación a 6-OH-5-MeO-DIPT, y las isoenzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP3A4 mediaban la N-dealquilación.<sup>83</sup>

- 5-MeO-MiPT:

Fabregat y colaboradores en su estudio en la búsqueda de biomarcadores a través de identificación de metabolitos 5-MeO-MiPT *in vivo* en ratones, se obtuvo información del metabolismo de 5-MeO-MiPT (**Figura 31**).<sup>44</sup>



*Figura 31 Metabolismo propuesta para 5-MeO-MiPT (modelo de rata). Es considerada como vía principal la O-desmetilación produciendo el metabolito, aunque también presenta vías alternativas como N-oxidación e Hidroxilación como vías secundarias. Finalizando, con la glucuronidación de los productos de O-desmetilación e Hidroxilación. Vías principales (flechas rojas) y vías secundarias (flechas negras). Metabolitos primarios en verde, y metabolitos secundarios en azul. \*Posible producto hidroxilado 6-OH-5-MeO-MiPT. Elaboración propia. Fuente: Fabregat-Safont (2017)<sup>44</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>*

Un total de 4 metabolitos se detectaron en suero u orina: dos metabolitos de Fase I y dos de fase II. Los dos metabolitos de Fase I tentativamente identificados correspondieron al O-desmetilado (5-OH-MiPT) y al N-óxido (5-MeO-MiPT-N-óxido).<sup>44</sup>

Se determinó que 5-MeO-MiPT se metaboliza principalmente por desmetilación del grupo metoxi en el anillo de indol. Tendencia similar a la reportada para el análogo 5-MeO-DiPT, uno de los metabolitos principales. Sin embargo, presentan

variaciones en su metabolismo con respecto a 5-MeO-DiPT, como que no se detectó el metabolito N-desisopropilado (N-desalquilado) para 5-MeO-MiPT a diferencia de 5-MeO-DiPT. Además, el metabolito N-óxido de 5-MeO-MiPT que corresponde a la oxidación de la amina como N-óxido, no se detectó en 5-MeO-DiPT.<sup>44</sup>

En cuanto a los metabolitos de Fase II, se detectaron el glucurónido del metabolito de la Fase I O-desmetilado (5-OH-MiPT-O-glucurónido) y el glucurónido del metabolito del hidroxindol, que se piensa es 6-OH-5-MeO-MiPT. La ausencia de detección en orina del metabolito de la Fase I, producto de hidroxilación indólica del 5-MeO-MiPT que corresponde al metabolito hidroxindol podría deberse a que la respuesta de este metabolito era demasiado baja para ser detectada.<sup>44</sup>

En general, considerando lo anterior, algunos autores proponen que para el resto de triptaminas simples 5-sustituidas como 5-metoxi-alfa-metilriptamina (5-MeO-AMT), 5-metoxi-N,N-dipropilriptamina (5-MeO-DPT) y N,N-dialil-5-metoxi-riptamina (5-MeO-DALT) se metabolizan en humanos a través de hidroxilación, O-desmetilación o N-desalquilación por enzimas hepáticas del citocromo P450, y finalmente los metabolitos se conjugan con glucurónido o sulfato.<sup>56,84</sup>

- Principales metabolitos

*Triptaminas no sustituidas*

- DMT: Mediante estudios metabólicos en modelos animales se detectó que para DMT, los principales metabolitos en orina son DMT-NO (3%) y 3-IAA (97%). En humanos, al administrarse en forma de Ayahuasca, junto con  $\beta$ -carbolina, menos del 1% de DMT se excretó inalterado, se encontró como metabolito principal en orina y sangre humana el DMT-N-óxido (DMT-NO) aumentando en un 10%, el cual parece no ser sustrato para la MAO. Además, como metabolitos menores se identificaron N-metilriptamina (NMT), 2-metil-1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolina (2-MTHBC) y 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carbolina (THBC). Se encontró un metabolismo similar para el DMT fumado, exhibió efectos psicoactivos y DMT no metabolizado (10%) en orina junto con  $\approx$ 63%

de IAA y 28% de DMT-NO.<sup>77</sup>

- AMT: Se detectaron como principales metabolitos la 2-oxo-AMT, 6-hidroxi-AMT, 7-hidroxi-AMT y 10-hidroxi-AMT (1'-hidroxi-AMT). Sin embargo, la mayor parte se detectó como AMT inalterado en orina.<sup>80,81</sup>

#### *Triptaminas 4-sustituidas:*

- Psilocibina y Psilocina: Los metabolitos principales de la psilocina son detectables en orina humana, como metabolito conjugado con ácido glucurónico (90-97%), y como 4-OH-IAA (4%). Los metabolitos secundarios son 4-hidroxitriptofol, psilocina iminoquinona y psilocina O-quinona.<sup>74</sup>

#### *Triptaminas 5-sustituidas:*

- 5-MeO-DMT y 5-OH-DMT: Para 5-MeO-DMT se identificó ácido 5-metoxiindalacético (5-MIAA) como principal metabolito en un 54% en orina murina, seguido del conjugado glucurónico de 5-OH-DMT en un 23%, ácido 5-hidroxiindalacético (5-HIAA) en un 14% y bufotenina en un (9%). Para 5-OH-DMT, sus principales metabolitos serían conjugado glucurónico de 5-OH-DMT como metabolito principal y 5-HIAA.<sup>75</sup>
- 5-MeO-DiPT: Los metabolitos principales detectados son 5-hidroxi-N,N-diisopropil triptamina (5-OH-DiPT), 6-hidroxi-5-metoxi-N,N-diisopropil triptamina (6-OH-5-MeO-DiPT) y 5-metoxi-N-isopropil triptamina (5-MeO-NiPT).<sup>55</sup>
- 5-MeO-MiPT: Los metabolitos principales detectados para 5-MeO-MiPT son los conjugados con glucurónico de 5-OH-MiPT y 6-OH-5-MeO-MiPT y como metabolitos secundarios 5-MeO-MiPT-N-oxido y 5-OH-MiPT.<sup>44</sup>

#### 3.3.6. Excreción:

- Vías de eliminación, t<sub>1/2</sub>, aclaración y depuración.

Las diferentes vías de eliminación, así como datos de su excreción para los diferentes grupos de triptaminas simples, se mencionan de manera general en la

**Tabla 10.**

Grupo de triptamina	Triptamina simple	Vía de eliminación	Tiempo de vida media
<b>No sustituidas en el anillo</b>	DMT (sin IMAO)	Renal	<u>IV: ≈10 min</u>
<b>4-Sustituidas</b>	Psilocibina Psilocina	<u>Renal 65%, bilis y heces</u> <u>15-20%</u> Renal 80%	VO: 2.5 h IV: 1.23 h
<b>5-Sustituidas</b>	5-MeO-DMT	Renal y biliar	<u>IP: 12-19 min</u>
	5-OH-DMT	Renal	<u>IP: 25 min</u> IV: ≈6h

*Tabla 10 Datos de eliminación de los diferentes grupos de triptaminas simples. Subrayados los datos de modelos animales. IV: vía intravenosa, VO: vía oral, IP: vía intraperitoneal. Elaboración propia. Fuente: Shen (2010)<sup>75</sup>, TyIs (2014)<sup>74</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup>, Carbonaro (2016)<sup>71</sup>, Dinis-Oliveira (2017)<sup>73</sup> y Fabregat-Safont (2017)<sup>44</sup>.*

#### *Triptaminas no sustituidas*

- DMT: En estudios animales, la administración intravenosa de DMT después de entrar al cerebro, se excreta por los riñones, sin embargo, no se detectaron trazas de DMT o sus metabolitos en orina 24h después de la administración. Mientras que se detectó entre 2-7 días después de la administración cerca del 0.1% de la dosis inicial. Posteriormente, en el mismo estudio, se detectó en orina que la triptamina se eliminó en 10 minutos después de la administración, de esta una pequeña fracción de DMT se excretó inalterado. Con estos hallazgos se concluye que incluso después de la eliminación completa de la dosis de DMT en sangre, la DMT todavía se encontraba presente en el SNC, implicando que esta triptamina se produce endógenamente en el SNC.<sup>71</sup>

En voluntarios humanos, según el estudio de Szára en 1956, el 8.3% de la dosis administrada se recuperó como ácido indolacético. En este estudio no se detectó DMT inalterado en orina. Sin embargo, poco DMT inalterado en orina se detectó en usuarios de Ayahuasca. En otro estudio en humanos (Kaplan 1974), el 0.16% de DMT administrado por vía intramuscular se recuperó como DMT después de la recolección de orina a las 24h.<sup>71</sup>

### *Triptaminas 4-sustituidas:*

- Psilocibina y psilocina: La vida media de psilocina en plasma es de 2.5 h después de la ingestión oral de psilocibina, y de 1.23 h por administración intravenosa. Estudios *in vivo* en ratas han demostrado que la psilocina, posterior a su administración oral, se excreta en 24h, la mayoría en las primeras 8h, mediante orina en un 65% y bilis y heces en una 15-20%; y de la dosis total cerca del 25% se excretó inalterada. Aunque aproximadamente el 10-20% permaneció en el organismo durante más tiempo detectándose metabolitos de psilocina en orina después de una semana.<sup>74</sup>

En humanos, como se observó en un estudio controlado, a las 24h de la administración de psilocibina, el  $3.4 \pm 0.9\%$  de la dosis aplicada se excretaba como psilocina libre. Aunque en estudios posteriores revelaron que la psilocina se elimina por orina en un 80% aproximadamente, como psilocina-o-glucurónido.<sup>73,74</sup>

### *Triptaminas 5-sustituidas:*

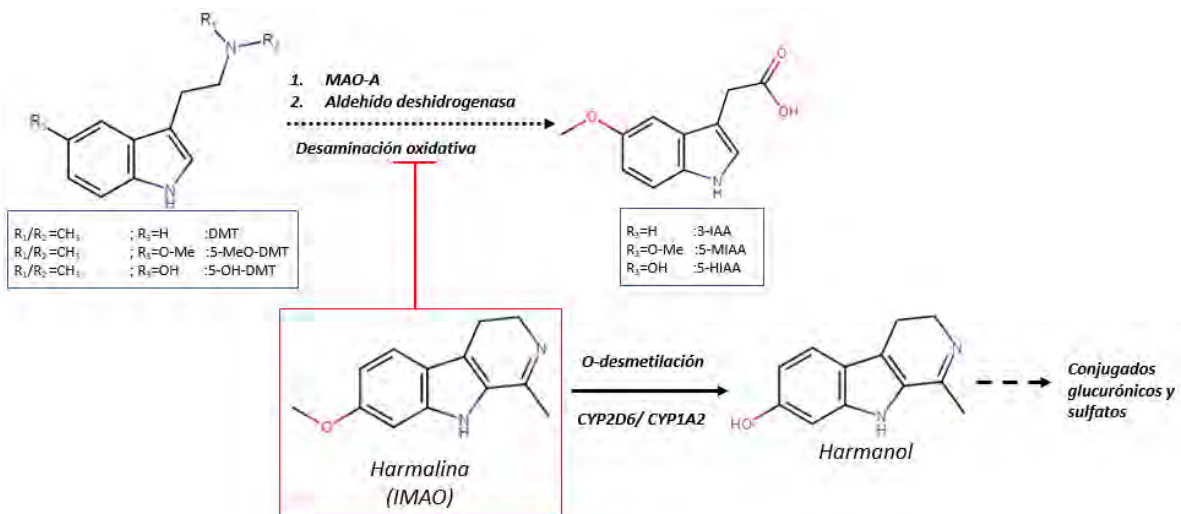
- 5-OH-DMT: Estudios en tejidos, determinaron que la bufotenina se elimina rápidamente 8 h después de alcanzar  $C_{max}$  a la hora posterior a la administración. En voluntarios sanos que recibieron una infusión intravenosa de bufotenina marcada con  $C_{14}$ , a las 12h se había recuperado casi todo el compuesto.<sup>57,75</sup>
- 5-MeO-MiPT: En el estudio farmacocinético reportado por Fabregat y su equipo, reveló que este compuesto se metabolizó rápidamente, eliminándose por completo del torrente sanguíneo 60 minutos después de la administración. Comprobándolo mediante muestra de orina, donde se observó la disminución drástica de 5-MeO-MiPT y sus principales metabolitos entre 3-4 h, aunque todavía fueron detectables después de 6 h. Tanto 5-MeO-MiPT como su metabolito O-desmetilado se detectaron en orina 24h después de la administración.<sup>44</sup>
- 5-MeO-DMT: Se elimina principalmente a través del metabolismo mediado



por la MAO-A, debido a que se obtienen bajos rendimientos de recuperación urinaria y excreción biliar del 5-MeO-DMT sin embargo, se presenta un aumento de 4 veces la exposición sistémica de 5-MeO-DMT cuando se coadministra con un IMAO.<sup>75</sup>

### 3.3.7. Interacciones de triptaminas con IMAO

Esta combinación es muy frecuente cuando se administran por vía oral, compuestos que son susceptibles a la MAO del tracto digestivo. Para el caso de triptaminas simples, principalmente 2 son inactivas oralmente, y la combinación con IMAO tiene diversos efectos en su farmacología, como muestra la **Figura 32**:



*Figura 32 Metabolismo de triptaminas simples e interacciones metabólicas con IMAO (Harmalina). Tanto DMT, 5-MeO-DMT y 5-OH-DMT se transforman fácilmente mediante desaminación oxidativa por MAO-A a derivados indolacéticos. El IMAO harmalina, que es inactivado por CYP2D6 bloquea el mecanismo de desaminación oxidativa de DMT, 5-MeO-DMT y 5-OH-DMT. Elaboración propia. Fuente: Shen (2010)<sup>75</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos ChEMBL<sup>24</sup>*

- DMT: Para actividad entactogénica por vía oral, debe combinarse con un IMAO, ya sea natural (como β-carbolinas) o sintético, debido a que es degradado por las enzimas MAO del tracto digestivo. Inhibidores de la MAO-A como iproniazida prolongan la vida media de DMT y puede extender sus efectos.<sup>69,71</sup>

- 5-Meo-DMT: El uso simultáneo de esta triptamina con un IMAO, conduce a un efecto potenciado y prolongado, e incluso una toxicidad más severa. La farmacocinética de 5-MeO-DMT es alterada significativamente:
  - Los IMAO en hepatocitos humanos bloquean completamente el metabolismo de 5-MeO-DMT y reduce el aclaramiento intrínseco *in vitro* en más de 24 veces.<sup>75</sup>
  - En modelos animales empleando ratas el uso de iproniazida aumenta significativamente los niveles de 5-MeO-DMT en orina, sangre y tejidos. Para ratones con pretratamiento de harmalina disminuye el aclaramiento de 5-MeO-DMT 4.4 veces, llevando una exposición sistémica 4.4 veces mayor de 5-MeO-DMT. Los IMAO alteran la farmacodinamia de 5-MeO-DMT aumentando su acumulación en el SNC.<sup>72,75</sup>
  - La inhibición del metabolismo de desaminación de 5-MEO-DMT por IMAO, desvía a otras vías metabólicas como la O-desmetilación pasando de 5-MeO-DMT a la producción de bufotenina. Esto se ha observado en hepatocitos humanos metabolizadores extensos CYP2D6. Dado que la bufotenina también se inactiva por la desaminación mediada por MAO-A, inhibida por la IMAO, no solo aumenta la producción de bufotenina sino también reduce su eliminación. Resultando en un aumento de 2.6-6 veces de bufotenina en sangre. Se han reportado varios casos de intoxicación o incluso muerte en humanos asociados con el abuso de 5-MeO-DMT y harmalina<sup>71,75,85</sup>

### 3.4. Propiedades Toxicológicas: Toxicodinámica

#### 3.4.1. Serotonina como triptamina endógena:

##### 3.4.1.1. *Biosíntesis, Distribución y Metabolismo*

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), es la triptamina endógena más conocida, de la cual se tiene información sobre su farmacodinámica, por lo tanto, es importante conocer su mecanismo de acción en la fisiología humana para contrastarlo con el resto de triptaminas, comparando sus efectos y en cuales receptores actúan.<sup>86</sup>

La 5-HT, forma parte de las monoaminas como son dopamina y noradrenalina, cuya función es de neurotransmisor. Se encuentra concentrada principalmente en la pared del intestino, y en las células nerviosas del plexo mientérico, donde actúa como neurotransmisor excitador. En sangre, presente en plaquetas, que cuando es liberada en lugares de lesión tisular ejerce vasoconstricción. En el SNC, actúa como neurotransmisor cuya concentración es elevada en regiones localizadas del mesencéfalo. La 5-HT endógena se origina por biosíntesis teniendo como precursor el aminoácido triptófano. El triptófano se convierte en 5-hidroxitriptófano (en las células cromafines y las neuronas, pero no en las plaquetas) mediante la acción de la triptófano-hidroxilasa, una enzima limitada a las células productoras de 5-HT. El 5-hidroxitriptófano se descarboxila después a 5-HT mediante una descarboxilasa de aminoácidos universal, como se muestra en la **figura 33**.<sup>87,88</sup>

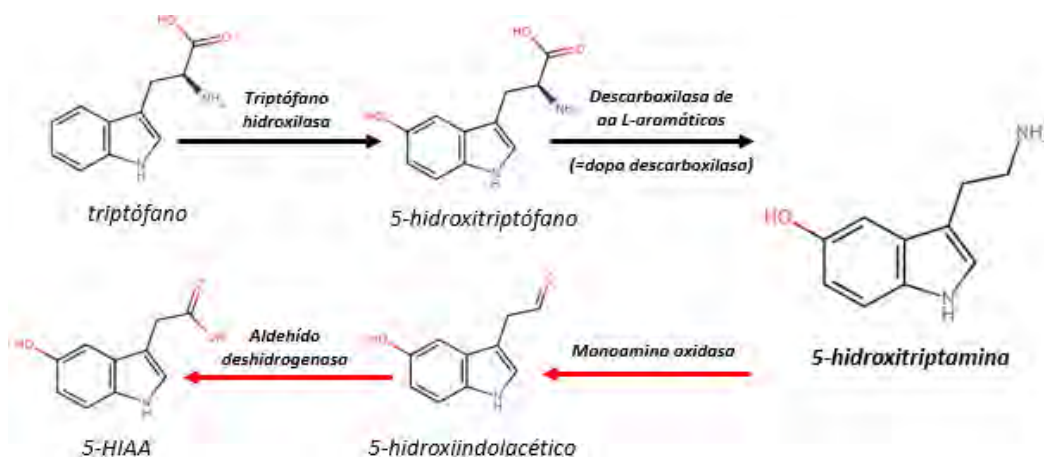
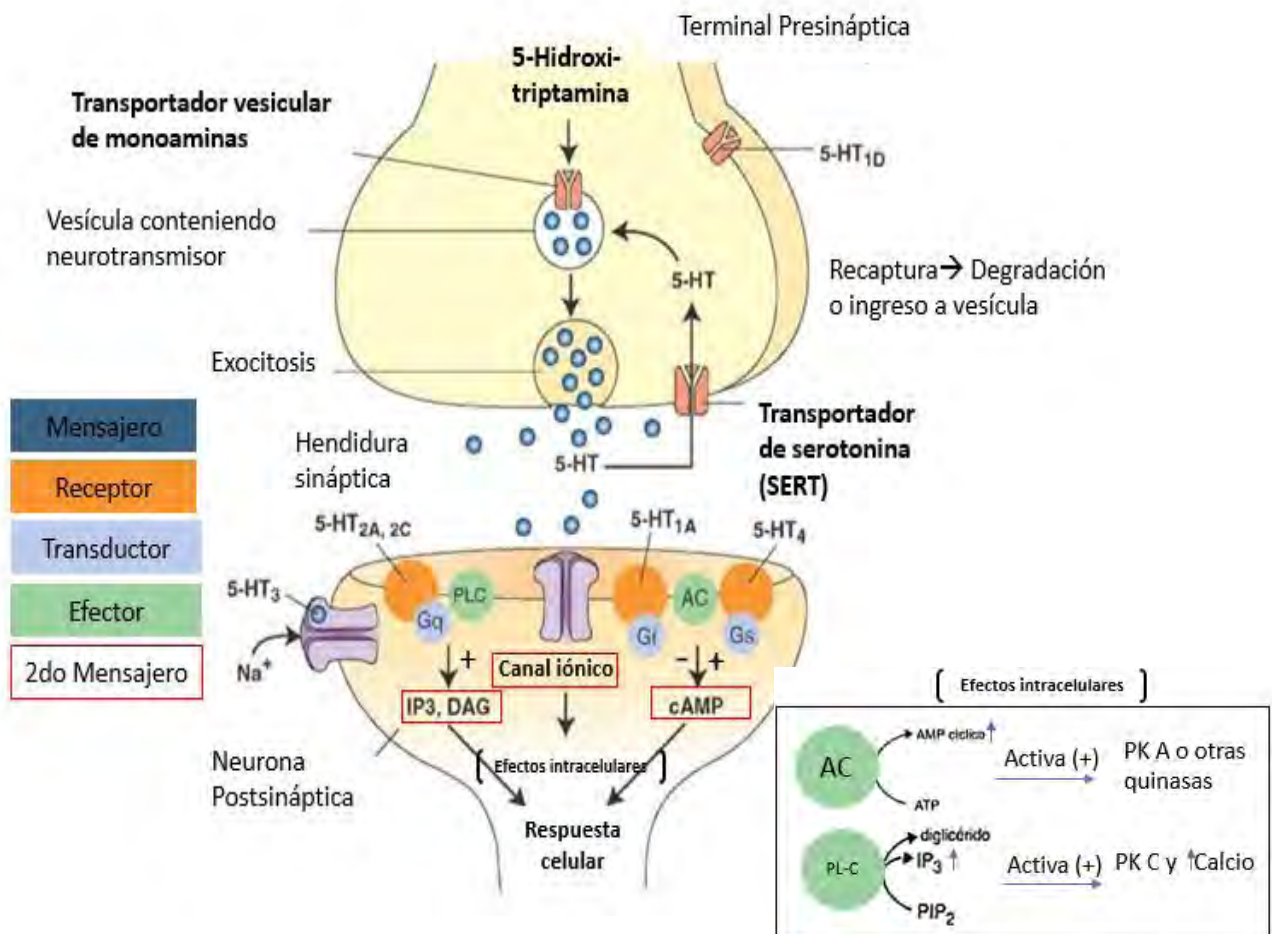


Figura 33 Biosíntesis y metabolismo de 5-HT. Elaboración propia. Fuente: Fox (2011)<sup>86</sup> y Rang and Dale (2008)<sup>88</sup>. Estructuras tomadas de la Base de datos CHEMBL<sup>24</sup>

La 5-HT se almacena en las neuronas y las células cromafines como un cotransmisor. Como monoamina se libera mediante exocitosis desde vesículas presinápticas luego de la señalización por potencial de acción que provoca ingreso de  $Ca^{2+}$  o por segundo mensajero que generalmente es AMPc, y se difunden a través de la hendidura sináptica, para interactuar con su receptor proteínico en la membrana de la célula postsináptica. Provocando efectos estimuladores, los cuales son inhibidos con rapidez en el cuerpo a modo de regulación neuronal. Esta inhibición ocurre por recaptación del neurotransmisor desde la hendidura sináptica hasta la terminal del axón presináptico, y después degradación de la monoamina por la MAO como muestra la **figura 34**.<sup>86,88</sup>



*Figura 34 Distribución y mecanismo de acción de 5-HT en sus diferentes receptores. La acción proteínas G. La unión a su receptor causa la disociación de proteínas G. La unión de la subunidad  $\alpha$  de la proteína G a la enzima adenilato ciclasa activa esta enzima, lo que lleva a la producción de cAMP. El cAMP, a su vez, activa la*

proteína cinasa, que puede abrir canales de iones y producir otros efectos. Modificada y traducida de Slideshare. Fuente; Deurwaerdère (2017)<sup>87</sup>, Fox (2011)<sup>86</sup>

La degradación de 5-HT tiene lugar principalmente mediante una desaminación oxidativa catalizada por la monoamino oxidasa A, seguida de una oxidación a ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), este último se excreta en orina y sirve como indicador de la síntesis de 5-HT en el organismo, como muestra la **figura 33**. Se han sugerido otras vías menores de metabolismo de la 5-HT, como la sulfatación y la O-metilación o N-metilación. Esta última reacción podría formar una sustancia psicotrópica endógena, la 5-hidroxi-DMT.<sup>89</sup>

### 3.4.1.2. Función fisiológica y mecanismo de acción

Los efectos farmacológicos de 5-HT son variados, debido a los diferentes subtipos de receptores de 5-HT y actúa en diferentes sitios de acción (**Figura 34**). Dentro de sus funciones fisiológicas incluye la regulación del estado de ánimo, la circulación cerebral y de la conducta (sueño, alimentación, termorregulación y ansiedad), como se muestra en la **Tabla 11**.<sup>87,88</sup>

Acciones importantes	Funciones fisiológicas y fisiopatológicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento de la motilidad digestiva (estimulación directa del músculo liso y acción indirecta a través de las neuronas entéricas).</li> <li>• Contracción de otros tipos de músculo liso (bronquios, útero).</li> <li>• Combinación de contracción (directa y a través de la inervación simpática) y dilatación (dependiente del endotelio) vascular.</li> <li>• Agregación plaquetaria.</li> <li>• Estimulación de las terminaciones nerviosas periféricas nociceptivas.</li> <li>• Estimulación/inhibición de las neuronas del SNC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En la periferia: Peristaltismo, vómitos, agregación plaquetaria y hemostasia, mediador inflamatorio, sensibilización de los nociceptores y control microvascular.</li> <li>• En el SNC: Control del apetito, sueño, ánimo, conducta estereotipada, percepción del dolor y vómitos.</li> </ul>
<b>Procesos clínicos asociados a alteraciones de la función de 5-HT</b>	migraña, alucinaciones, síndrome carcinoide, trastornos del estado de ánimo y ansiedad.

*Tabla 11 Principales acciones y funciones de la 5-HT. Elaboración propia. Fuente: Deurwaerdère (2017)<sup>87</sup>, Fox (2011)<sup>86</sup>, Rang and Dale (2008)<sup>88</sup>, Goodman and Gilman (2007)<sup>89</sup>.*

Esta diversidad de funciones se atribuye a que la 5-HT tiene diferentes receptores, en la actualidad se han detectado 15 diferentes. Sin embargo, otras monoaminas, dopamina y noradrenalina, también influyen en el estado de ánimo y conducta complementando las acciones de 5-HT. Los receptores de la 5-HT también poseen diversos sitios de acción entre los que se encuentran: <sup>87,88</sup>

**Terminaciones nerviosas:** Puede estimular o inhibir neuronas, actúa a nivel presináptico inhibiendo la liberación de neurotransmisores, mediante diferentes tipos de receptores. La 5-HT actúa como neurotransmisor principalmente en los núcleos de rafe (agregados de células neuronales), ubicados en la línea media del tallo encefálico. <sup>87,88</sup>

**Aparato digestivo:** Regulación de función gastrointestinal, como neurotransmisor cuyo sitio receptor es 5-HT<sub>1B</sub>, desencadena reflejos secretores y peristálticos. En el receptor 5-HT<sub>4</sub>, incrementa la actividad procinética del intestino y podría intervenir en la regulación de la motilidad colónica. La estimulación de receptores 5-HT<sub>3</sub> ralentiza la motilidad y se involucra con neurotransmisión de percepción sensorial intestinal a través del SNC. <sup>87,88</sup>

**Musculo liso:** Ejerce contracción por la 5-HT (ej. útero y árbol bronquial). <sup>88</sup>

**Vasos sanguíneos:** El efecto varía por tamaño del vaso, especie y actividad simpática dominante. Los grandes vasos (arterias y venas) se contraen por 5-HT, que actúa en el receptor 5-HT<sub>2A</sub> de células musculares lisas en los vasos. El receptor 5-HT<sub>1</sub> está implicado en la contracción en los grandes vasos intracraneales. La 5-HT causa vasodilatación al actuar sobre células endoteliales liberando óxido nítrico y al inhibir la liberación de noradrenalina por terminaciones nerviosas simpáticas. La 5HT intravenosa provoca presión elevada por la contracción de los grandes vasos y desciende por dilatación arteriolar. <sup>87,88</sup>

**Plaquetas:** Provoca agregación plaquetaria por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> y al acumularse plaquetas liberan más 5-HT. Cuando el endotelio está intacto la 5-HT liberada causa vasodilatación, si está lesionado causa contracción afectando el flujo sanguíneo. <sup>87</sup>

### 3.4.1.3. Receptores de Serotonina

Como se mencionó, actualmente se conocen 15 subtipos de receptores, divididos en siete clases (5-HT 1-7), con variados subtipos de 5-HT1 (A-F) y 5-HT2 (A-D), mostrados en la **tabla 12**:<sup>87,88,89</sup>

Clase	Subtipo	Mecanismo de acción	Efecto	Respuesta
5-HT <sub>1</sub>	A, B, D, E, F	Gi	↓ AMPc	Inhibitorio
5-HT <sub>2</sub>	A, B, C, D	Gq	↑ IF <sub>3</sub> /DAG	Excitatorio
5-HT <sub>3</sub>	--	Apertura de canal iónico Na <sup>+</sup> y K <sup>+</sup> (↑ [Na <sup>+</sup> ] y ↓ [K <sup>+</sup> ] intracelular)	Despolarización de membrana	Excitatorio
5-HT <sub>4</sub>	--	Gs	↑AMPc	Excitatorio
5-HT <sub>5</sub>	A, B	Gi	↓ AMPc	Inhibitorio
5-HT <sub>6</sub>	--	Gs	↑AMPc	Excitatorio
5-HT <sub>7</sub>	--	Gs	↑AMPc	Excitatorio

*Tabla 12 Clases de receptores 5-HT, mecanismo de acción y respuesta celular. Elaboración propia. Fuente: Deurwaerdère (2017)<sup>87</sup>, Fox (2011)<sup>86</sup>, Rang and Dale (2008)<sup>88</sup>, Goodman and Gilman (2007)<sup>89</sup>.*

Todos son receptores acoplados a proteínas G, excepto 5-HT3, que es un canal iónico controlado por ligandos. El segundo mensajero más frecuente parece ser AMPc, aunque algunos (subtipo 5-HT2) activan la fosfolipasa C para producir segundos mensajeros a partir de fosfolípidos.<sup>87,88</sup>

Sin embargo, solo unos cuantos han sido investigados por su relevancia en la farmacología, y otros aún no son muy conocidos sus funciones y características, de tal manera que los principales subtipos de receptores de 5-HT se mencionan a continuación, como muestra la **tabla 13**.<sup>87,88</sup>

- **Receptores 5-HT<sub>1</sub>**

Se encuentran principalmente en el SNC (todos los subtipos) y en algunos vasos sanguíneos (subtipo 5-HT<sub>1D</sub>). Actúan principalmente como receptores presinápticos inhibidores y en la inhibición de la adenilato-ciclasa. Sus efectos por inhibición de la adenilato-ciclasa consisten en la inhibición neuronal y la vasoconstricción. El receptor 5-HT<sub>1C</sub> se ha reclasificado como receptor 5-HT<sub>2C</sub> cuando se encontró que estaba relacionado, no con la síntesis de adenilato ciclasa, sino con la de trifosfato de inositol (IF3). Los agonistas específicos

Receptor	Localización	Efectos principales	2do mensajero	Agonistas	Antagonistas
<b>1A</b>	SNC	Inhibición neuronal Regulación de la conducta.	↓ AMPc	5-CT 8-OH-DPAT Buspirona*	Espiperona Metiotepina Ergotamina*
<b>1B</b>	SNC MLV	Inhibición presináptica Regulación de la conducta Vasoconstricción pulmonar	↓ AMPc	5-CT Ergotamina*	Metiotepina
<b>1D</b>	SNC Vasos sanguíneos	Vasoconstricción cerebral Regulación de la conducta Locomoción	↓ AMPc	5-CT Sumatriptán	Metiotepina Ergotamina*
<b>2A</b>	SNC SNP ML Plaquetas	Excitación neuronal Regulación de la conducta Contracción de ML Agregación plaquetaria Vasoconstricción y vasodilatación	↑ IF <sub>3</sub> /DAG	α-Me-5-HT LSD (SNC) LSD (periferia)	Ketanserina Ciproheptadina Pizotfeno Metisergida
<b>2B</b>	Fondo gástrico	Contracción	↑ IF <sub>3</sub> /DAG	α-Me-5-HT	
<b>2C</b>	SNC Plexo coroideo	Secreción del LCR	↑ IF <sub>3</sub> /DAG	α-Me-5-HT LSD	Metisergida
<b>3</b>	SNP SNC	Excitación neuronal Emesis. Regulación de la conducta: Ansiedad	Ninguno	2-Me-5-HT Clorofenil-iguanida	Ondansetrón Tropisetron Granisetron
<b>4</b>	SNC, SNP (aparato digestivo)	Excitación neuronal Motilidad digestiva	↑AMPc	5-metoxi-triptamina Metoclopramida	Comp. experimentales
<b>5A</b>	SNC	No conocido	↓ AMPc	No conocidos	No conocidos
<b>6</b>	SNC	No conocido	↑AMPc	No conocidos	No conocidos
<b>7</b>	SNC Aparato digestivo	No conocido	↑AMPc	5-CT LSD No selectivos	Varios antagonistas 5-HT <sub>2</sub>

*Tabla 13 Principales subtipos de receptores de 5-HT, así como agonistas y antagonistas mejor conocidos. MLV: musculo liso vascular, ML: musculo liso (intestinal, bronquial, etc.), 5-CT: 5-carboxamidotriptamina; DAG, diacilglicerol; 5-HT, 5-hidroxitriptamina; IF<sub>3</sub>, trifosfato de inositol; LCR, líquido cefalorraquídeo; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; α-Me-5-HT, α-metil-5-HT; 2-Me-5-HT, 2-metil-5-HT; 8-OH-DPAT, 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina; SNP, sistema nervioso periférico. \*Agonista parcial. Modificada de Goodman and Gilman (2007)<sup>89</sup>. Fuente: Deurwaerdère (2017)<sup>87</sup>, Fox (2011)<sup>86</sup>, Rang and Dale (2008)<sup>88</sup>.*



engloban Sumatriptán (utilizado en el tratamiento de la migraña) y buspirona (usada en la ansiedad). Los antagonistas específicos incluyen espiperona y metiotepina.<sup>87,88,89</sup>

- **Receptores 5-HT<sub>2</sub>**

Se encuentran en el SNC y muchas localizaciones periféricas (especialmente vasos sanguíneos, plaquetas, neuronas autónomas). Sus efectos neuronales y sobre el músculo liso son excitadores. Los receptores 5-HT<sub>2</sub> actúan a través de la vía de fosfolipasa C/trifosfato de inositol. El subtipo 5-HT<sub>2A</sub> es el más importante, debido a que media la mayoría de estos efectos, incluyendo efectos conductuales de sustancias como LSD (ligando específico; agonista en el SNC, antagonista en la periferia). Los antagonistas específicos son ketanserina, metisergida y ciproheptadina.<sup>87,88,89</sup>

- **Receptores 5-HT<sub>3</sub>**

Se localizan en el sistema nervioso periférico, especialmente neuronas aferentes nociceptivas y neuronas entéricas, y en el SNC. Sus efectos son excitadores, mediados directamente a través de los canales iónicos acoplados al receptor. Un agonista específico es 2-metil-5-HT. Los antagonistas específicos comprenden ondansetrón y tropisetron. Los antagonistas se utilizan principalmente como antieméticos, aunque también son ansiolíticos.<sup>87,88,89</sup>

- **Receptores 5-HT<sub>4</sub>**

Se encuentran principalmente en el sistema nervioso entérico (también en el SNC). Sus efectos son excitadores y causan un incremento de la motilidad digestiva. Actúan estimulando la adenilato-ciclasa. Entre los agonistas específicos destaca la metoclopramida (utilizada para estimular el vaciamiento gástrico).<sup>87,88,89</sup>

- **Receptores 5-HT<sub>5-7</sub>**

Se conoce poco hasta el momento acerca de la función y la farmacología de estos.<sup>87,88</sup>

### 3.4.2. Mecanismos de acción: Afinidad y eficacia a receptores.

#### 3.4.2.1. *Dianas principales de triptaminas simples*

Los derivados de triptamina al ser un grupo de alcaloides mono-amínicos derivados del aminoácido triptófano, tienen una estrecha similitud estructural con el neurotransmisor endógeno 5-HT. Estos compuestos son agonistas de receptores 5-HT en el SNC, se unen a distintos subtipos de receptores 5-HT<sub>1</sub> y 5-HT<sub>2</sub>, como son 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Sin embargo, su mecanismo de psicoactividad es complejo, debido a que sus efectos psicoactivos también son modulados por interacción con otros receptores, como es el caso de una gran cantidad de triptaminas que muestran acción agonista en transportadores de monoaminas de membrana como el transportador de monoaminas vesiculares 2 (VMAT2), el transportador de serotonina (SERT), transportador de Norepinefrina (NET), transportador de Dopamina (DAT), para inhibir su función de recaptura o liberar monoaminas a través del transportador, similar a MDMA. También se unen y activan receptores no serotoninérgicos como el receptor sigma-1 y los receptores asociados a trazas de aminas (TAAR).<sup>55-59,90-93</sup>

En comparación con el LSD, alucinógeno de referencia, su afinidad de unión al receptor 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> es menor para todas las triptaminas, incluidas la psilocina y la DMT sin embargo, las triptaminas no interactúan con receptores adrenérgicos y dopaminérgicos como el LSD, por lo tanto, las triptaminas presentan un perfil de unión similar a los alucinógenos serotoninérgicos clásicos principalmente, principalmente receptor 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>93,94</sup>

En general, las triptaminas comparten las siguientes características, como se muestra en la **tabla 14**:

- **Interacción con receptores de serotonina:** Las triptaminas generalmente son agonistas parciales o totales del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, más potentes que el LSD. En general, se unen más potentemente al receptor 5-HT<sub>2A</sub> que al receptor 5-HT<sub>2C</sub>. Hay poca selectividad para el receptor 5-HT<sub>2A</sub> sobre receptor 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>93</sup>

Sustancia	Receptores 5-HT			Unión TM	Inhibidor TM (recaptura de 5HT)	Liberación de NT	Unión A otros receptores
	Afinidad	Potencia Dosis (mg)	Eficacia 5-HT <sub>2A</sub> (%)±DE				
DMT	1A>2A>2C	40	40±11	SERT <sup>d</sup> , NET <sup>d</sup>	SERT, NET	SE	α1, TAAR <sup>d</sup>
DiPT	1A>2A>2C	75	101±2	SERT, NET <sup>d</sup> , DAT <sup>d</sup>	SERT, NET <sup>d</sup>	Ninguna	
Psilocina	2A>2C>1A	12	16±8	SERT <sup>d</sup> , NET <sup>d</sup>	SERT, NET <sup>d</sup>	Ninguna	TAAR <sup>d</sup>
4-OH-MET	2A>2C>1A	18	74±14	SERT, NET <sup>d</sup>	SERT <sup>d</sup> , NET <sup>d</sup>	Ninguna	TAAR <sup>d</sup>
4-OH-MiPT	2A>2C>1A	15	72±11	SERT, NET <sup>d</sup>	SERT	Ninguna	
5-MeO-AMT	2A>1A>2B>2C	3	60±5	SERT <sup>d</sup>	SERT <sup>d</sup>	DA, SE	TAAR <sup>d</sup>
5-MeO-MiPT	1A>2A>2B>2C	5	83±7		Ninguno	Ninguno	
LSD (Ref)	2A=1A>2C	0.1	28±10		Ninguno	Ninguna	Alfa 1, D 1-3, TAAR
MDMA	--	--	--	SERT,NET, DAT	SERT,NET, DAT	--	--

*Tabla 14 Principales dianas de acción de las triptaminas simples. Obtenidos en estudio de ensayos de unión a receptor de Radioligando y transportador de monoaminas en preparaciones de membrana de células embrionarias de riñón humano (HEK). Eficacia >50% es agonista completo (AC) y <50% agonista parcial (AP). Unión e inhibición de TM: d (débiles, menor a MDMA-referencia) Receptores 5-HT: 1A, 2A, 2B, 2C Transportadores de monoamina (TM): NET (Transportador de Norepinefrina), DAT (Transportador de Dopamina), SERT (Transportador de Serotonina). NT: neurotransmisores (DA: dopamina, SE: serotonina, NE: norepinefrina). Elaboración propia. Fuente: Rickli (2016)<sup>93</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup> y Galicia (2014)<sup>95</sup>*

- **Unión a los transportadores:** Es generalmente con SERT, sin embargo, pueden unirse a NET y DAT. Su unión a transportadores es débil en la mayoría de los casos, con la excepción de DiPT y 4-OH-MET.<sup>93</sup>
- **Inhibición del transportador de captación de monoamina:** Las triptaminas en su mayoría provocan inhibición de la captación de monoaminas en SERT. Aunque, algunas generalmente no sustituidas y 4-sustituidas inhiben débilmente la recaptación en NET. Son inhibidores de

DAT nulos.<sup>93</sup>

- **Liberación de monoamina mediada por transportador:** En general, las triptaminas al ser compuestos alucinógenos que mimetizan la serotonina, provocan efectos como aumento en la liberación de serotonina. Como DMT y 5-MeO-AMT actúan como liberadores de sustrato (5-HT y Dopamina).<sup>93</sup>
- **Citotoxicidad:** Hasta el momento no hay evidencia contundente de que las triptaminas sean sustancias citotóxicas.<sup>93</sup>

En conjunto estos mecanismos; inducen alucinaciones visuales como efecto clínico predominante, alteraciones en la percepción sensorial y despersonalización.<sup>55,56,96,97</sup>

En modelos animales, muchos de ellos conductuales se han utilizado para evaluar los efectos alucinógenos pero en general, estos estudios evidencian que casi todos los efectos característicos están mediados por la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en el cerebro, como muestra la **tabla 15**.<sup>71</sup>

Sustancia	Mecanismo	Efecto en mecanismo de triptamina
<b>Ketanserina o pirenperona</b>	Antagonistas 5-HT <sub>2A</sub> /2C	Bloqueo efectos de estímulo de los alucinógenos
<b>M100907</b>	Antagonista 5-HT <sub>2A</sub> selectivo	Bloqueo de señales de estímulo
<b>SB242,084</b>	Antagonista selectivo 5-HT <sub>2C</sub>	No hubo bloqueo
<b>SB200,646A y SB200,553</b>	Antagonistas mixtos 5-HT <sub>2C</sub> /2B	No hubo bloqueo

*Tabla 15 Estudios conductuales en modelos animales para evaluación de efectos alucinógenos. Elaboración propia. Fuente: Carbonaro (2016)<sup>71</sup>, Araujo (2015)<sup>59</sup>*

En estos estudios, las triptaminas se han asociado con comportamientos anormales y mayor impulsividad, producen HTR (“*head-twitch response*”), una breve rotación paroxística en cabeza de ratas y ratones, por activación de receptor 5-HT<sub>2A</sub>, como indica la **Tabla 16**. El HTR se utiliza como una representación del comportamiento en roedores para efectos alucinógenos en humanos, debido a que es uno de los pocos comportamientos que pueden distinguir entre compuestos alucinógenos y no alucinógenos.<sup>67,71,76,98</sup>

Triptamina	Tipo de inhibición	Efecto en mecanismo de HTR
5-MeO-DIPT	Antagonista 5-HT <sub>2A</sub> selectivo	Bloqueo de efectos HTR
DPT	Ratones “knock out” para receptor 5-HT <sub>2A</sub>	Bloqueo de efectos HTR
Psilocina	Ratones “knock out” para receptor 5-HT <sub>2A</sub>	Bloqueo de efectos HTR
5-MeO-DMT	Ratones “knock out” para receptor 5-HT <sub>2A</sub>	Bloqueo de efectos HTR

Tabla 16 Comportamiento HTR en ratones en presencia de diferentes inhibiciones, para determinar la actividad alucinógena de diversas triptaminas. Elaboración propia. Fuentes: Fantegrossi (2008)<sup>67</sup> y Halberstad (2011)<sup>98</sup>.

El efecto en humanos se ha determinado mediante estudios *in vitro*, los derivados de triptaminas, como AMT, DMT, DALT, DiPT han demostrado poseer un potencial de inhibición del citocromo P450. Todos salvo el DMT, inhiben la actividad de CYP2D6 con CI<sub>50</sub> (concentración inhibitoria 50%) por debajo de 100microM. Aunque también actúan en otras isoenzimas CYP. Con la excepción de DMT, el resto de triptaminas mostraron potencial de inhibición en el rango de inhibidores clínicamente relevantes frente a las diversas isoformas de CYP, como describe la **tabla 17**.<sup>99</sup>

CYP inhibidas	Triptaminas
CYP1A2	4-MeO-AMT, 5-F-2-Me-AMT, 5-Cl-AMT, 6-F-AMT, 7-Me-AMT, todos los DALT
CYP2A6	AMT, 6-F-AMT
CYP2D6	AMT, 5-F-AMT, 5-F-2-Me-AMT, 5-Cl-AMT, todos los DALT, 4-HO-DIPT
CYP2E1	5-Me-DALT, 5-MeO-DALT, 5-MeO-2-Me-DALT
CYP3A	5-F-2-Me-DALT, 5-Cl-DALT, 5-Br-DALT, 5-Me-DALT, 6-F-DALT.

Tabla 17 Estudios *in vitro* del potencial de inhibición de CYP por derivados de triptamina. Elaboración propia. Fuente: Dinger (2016)<sup>99</sup>

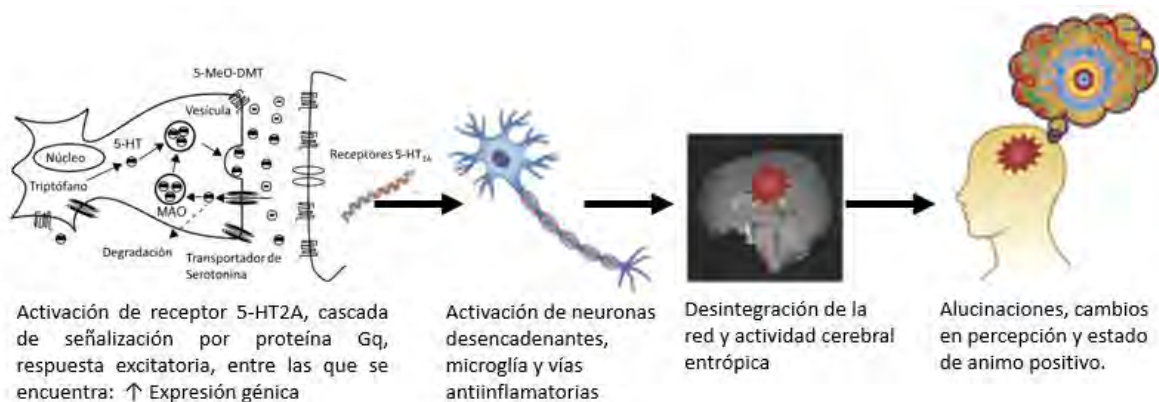
Debido a este potencial de inhibición relevante, podrían cambiar la farmacocinética y efectos de agentes terapéuticos coadministrados u otras NSP. En concreto, la inhibición de CYP2D6 y CYP3A4, es importante porque muchos compuestos endógenos y xenobióticos son metabolizados por estas dos isoenzimas. Es relevante tomar en consideración esta característica de los derivados de triptamina debido a que puede estar asociado a riesgos por interacciones con medicamentos u otros xenobióticos.<sup>99</sup>

Aunque su perfil de unión sea tan variado, los derivados de triptaminas en general ejercen sus efectos psicoactivos uniéndose y activando principalmente el receptor 5-HT<sub>2A</sub> (alta afinidad) y 5-HT<sub>1A</sub> con afinidad y eficacia (moderada-alta), siendo el primero el principal responsable de efectos subjetivos y conductuales característicos de los alucinógenos en humanos y animales. También se ha demostrado que el receptor 5-HT<sub>2C</sub> actúa como modulador. Como excepción, 5-MeO-DMT parece tener una menor afinidad con el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, en cambio tiene mayor afinidad por 5-HT<sub>1A</sub>.<sup>75,76</sup>

El receptor 5-HT<sub>2A</sub>, es un receptor acoplado a proteína G, es el receptor más ampliamente expresado en mamíferos y se encuentra en casi todos los tipos de tejidos examinados, incluidos los músculos, el endotelio, el sistema inmune y el sistema endocrino. En el cerebro, se distribuye principalmente en áreas terminales ricas en serotonina. De manera general, su activación desencadena una cascada de señalización de la fosfolipasa C y el inositol trifosfato (IP3), que producen un aumento del calcio intracelular (Ca<sup>2+</sup>), formación de ácido araquidónico, señalización de quinasa relacionada con señal extracelular y transducción de señal, para el caso de los efectos alucinógenos y de comportamiento se propone que desencadena el aumento en la expresión génica relacionada con la plasticidad sináptica en el cerebro, lo que inicia cascadas de señalización neuronal que coinciden con la activación de altas poblaciones de células que expresan 5-HT<sub>2A</sub> en el claustró<sup>†††</sup> y la corteza frontal que, a su vez, subyacen a alteraciones de la red cortical y actividad encefálica del cerebro, donde estos cambios en la actividad cerebral probablemente provoquen la experiencia psicodélica subjetiva, siendo importante para los efectos psicoactivos característicos de las triptaminas, como muestra la **figura 35**.<sup>91,93,97</sup>

---

<sup>†††</sup> Es una capa delgada de sustancia gris situada justo por debajo de la corteza insular. Está separada del putamen más medial por la delgada lamina de sustancia blanca conocida como cápsula externa.



*Figura 35 Modelo integrativo propuesto de los efectos biológicos de los psicodélicos en receptores 5-HT<sub>2</sub>. Modificada y traducida de Kyzar (2017)<sup>91</sup> y Shen (2010)<sup>75</sup>*

La potencia y las afinidades del receptor de 5-HT de los alucinógenos de triptamina están influenciadas por los grupos sustituyentes presentes en el núcleo de indol y el nitrógeno de amina, como se muestra en la **tabla 18**. Para la determinación del mecanismo de acción de cada triptamina, es mediante el empleo de agonistas o antagonistas de receptores, como el antagonista de 5HT<sub>2A</sub> ketanserina que bloquea la mayoría de los efectos subjetivos de la psilocibina en humanos, apoyando que el mecanismo de psilocibina es en este receptor. Sin embargo, las propiedades farmacodinámicas de la mayoría de las triptaminas recreativas sintéticas de diseño no se han estudiado en detalle <sup>56,59,72,75,76,93</sup>

Tipo	Efecto
No sustituidos o con 4-hidroxilo	Efectos con potencia baja
2-Sustitución con grupo metil o fenil	Inhibición de actividad HTR en ratas, se propone mismo efecto en humanos
4-Sustitución	Efectos con mayor potencia que no sustituidos
5-Sustituidos	Efectos con mayor potencia que no sustituidos y 4-Sustituidos
5-X X: halógeno (Br)	Efectos con potencia similar a No sustituidos
Sustitución 7-Etil	Inhibición de actividad HTR en ratas, se propone mismo efecto en humanos
α-metilación, 5-metoxilación	Aumenta la potencia
5-metoxilación, 4-Hidroxilación, 4-acetilación	Aumenta la afinidad al receptor 5-HT <sub>2A</sub>
N,N-isopropilación	Redujo la afinidad de unión a 5-HT <sub>2A</sub>
Sustituciones asimétricas N-alkil	Mayor actividad a comparación que sustituciones simétricas

*Tabla 18 Relaciones estructura-actividad farmacodinámica, de los derivados de triptamina. Elaboración propia. Fuente: Klein (2018)<sup>76</sup>*

### 3.4.2.2. Mecanismo de Triptaminas simples no sustituidas

La DMT y sus derivados, tienen afinidad a varios receptores 5-HT (5HT<sub>1A</sub>, 5HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2B</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub> y 5HT<sub>7</sub>), actuando como agonista parcial, solo en receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Se cree que el receptor 5-HT<sub>2A</sub> es necesario, pero no suficiente para los efectos alucinógenos, y los receptores 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> también pueden jugar papeles importantes, la actividad agonista en el receptor 5-HT<sub>1A</sub> se opone al efecto subjetivo del receptor 5-HT<sub>2A</sub>. También se ha demostrado que posee afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha$  1 y  $\alpha$  2, dopamina D1 y sigma-1 ( $\sigma$  1)<sup>†††</sup>, transportador de serotonina (SERT), transportador de monoaminas vesiculares 2 (VMAT2) en SNC y receptor asociado a trazas amina-1 (TAAR-1); aunque su afinidad por receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>2A</sub> es 2 veces mayor. DMT tiene mayor afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub> en comparación con 5-MeO-DMT, su análogo 5-sustituido, como lo resume la **tabla 19**.<sup>56,57,59,71,93</sup>

Receptores	Rol en la mediación de efectos de DMT
<b>5-HT</b>	5-HT <sub>1D</sub> y 5-HT <sub>3</sub> ejercen efectos ansiolíticos, 5HT <sub>2C</sub> causante de la tolerancia desarrollada al DMT. <sup>71</sup>
<b>Sigma-1</b>	No relacionada con la actividad alucinógena del DMT, debido a que otras sustancias como cocaína se unen a receptor sigma-1 sin presentar efectos alucinógenos. <sup>59</sup>
<b>TAAR (TARR-1)</b>	Receptores recientemente descubiertos, TARR-1 acoplado a proteína G. DMT se une al TAAR-1 con gran afinidad y actúa como un agonista, su activación puede estar relacionadas con propiedades de tipo estimulante más bajas. Aumentan las concentraciones de las monoaminas asociadas en la hendidura sináptica, aumentando así la unión al receptor postsináptico. Reduce la tasa de activación de las neuronas de dopamina, previniendo un estado hiperdopaminérgico. <sup>71,93</sup>
<b>Dopamina D1</b>	DMT no tiene efectos agonistas del receptor de la dopamina, carece de propiedades dopaminérgicas directas. <sup>93</sup>
<b>VMAT2</b>	Es un transportador de monoaminas, que en vía nigroestriatal y vía mesolímbica está en neuronas liberadoras de dopamina. DMT induce la liberación de dopamina, que en combinación con los efectos de la MAO causa una actividad estimulante dopaminérgica indirecta. <sup>71</sup>
<b>SERT</b>	DMT como sustrato causa inhibición de la recaptura de 5-HT. <sup>93</sup>
<b>NET</b>	DMT como sustrato causa inhibición de la recaptura de NE. <sup>93</sup>
<b>Otros</b>	Glutamato ionotrópicos y metabotrópicos, $\alpha$ 1 y $\alpha$ 2 adrenérgicos, acetilcolina. <sup>57,93</sup>

**Tabla 19** Diversos mecanismos de acción que presentan las triptaminas simples no

<sup>†††</sup>Es una proteína chaperona en el retículo endoplásmico (RE) que modula la señalización del calcio a través del receptor IP3, particularmente concentrado en ciertas regiones del SNC. Implicado en la función cardiovascular (modulación de la contractibilidad cardíaca), la esquizofrenia y la depresión clínica.



*sustituidos. Elaboración propia. Fuente: Carbonaro (2016)<sup>71</sup>, Rickli (2016)<sup>93</sup> y Tittarelli (2015)<sup>57</sup>*

AMT: Tiene afinidad sobre los receptores de 5-HT y norepinefrina (NE), su actividad está relacionada con la inhibición de la recaptación y liberación de 5-HT, NE y dopamina (DA). AMT inhibe la actividad de la MAO, siendo activa por vía oral. Presenta actividad de recaptación de monoaminas y una actividad estimulante de liberación, siendo esta última mayor. Por su grupo amino primario, se propone que es indispensable para la estimulación de la liberación de monoaminas.<sup>56,57</sup>

DPT: Tiene una fuerte inhibición de la recaptación de 5-HT en rata y agonismo parcial en el receptor 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> en humanos. Las evidencias en estudios animales sugieren que los receptores 5HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>2A</sub> median los efectos farmacológicos de DPT.<sup>56,57</sup>

DiPT: Es un agonista de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de rata y humanos, y agonista parcial en receptores 5-HT<sub>1A</sub>. Bloquea el SERT en rata y humano. Inhibe débilmente la NET en humanos. DiPT no libera monoaminas a través de transportadores en humanos. Es el único derivado en la producción de alucinaciones auditivas en lugar de visuales, el mecanismo exacto detrás de su efecto auditivo psicoactivo único permanece desconocido.<sup>57,93</sup>

#### 3.4.2.3. *Mecanismo de Triptaminas simples 4-Sustituidas*

4-OH-DMT: La psilocina es agonista de 5-HT<sub>2A</sub> con baja eficacia, e inhibidor de SERT, pero también es agonista en menor medida, a receptores de subtipo 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. A pesar de no mostrar afinidad aparente por los receptores de DA (D2) o NE, tiene una leve acción dopaminérgica o norepinefrina, a través de la liberación de DA, explicando la aparición de estimulaciones simpáticas, como taquicardia e hipertensión, junto con los efectos alucinógenos predominantes.<sup>56-58,93</sup>

4-OH-DiPT y 4-OH-MET: Los perfiles de interacción con receptor de estos compuestos los clasifican como agonistas de receptor 5-HT<sub>2A</sub>, inhibidores de SERT e inhibidores de NET débiles, que exhiben un perfil similar a psilocina y que son consistentes con sus efectos clínicos reportados.<sup>93</sup>

Las propiedades farmacodinámicas del resto de triptaminas simples 4-sustituidas no se han estudiado. Sin embargo, informes de los usuarios sobre la exposición a estas sustancias ilustran efectos clínicos similares a la exposición a la psilocina, lo que sugiere un mecanismo de acción similar: Agonismo parcial de 5HT<sub>2A</sub> y efectos estimulantes en otros receptores de serotonina, pero poco efecto en receptores de dopamina o noradrenérgicos.<sup>56</sup>

#### 3.4.2.4. *Mecanismo de Triptaminas simples 5-Sustituidas*

En general, las triptaminas 5-sustituidas simples inhiben la recaptación de monoaminas, pero parecen tener un efecto mínimo sobre la liberación de estas. Al poseer un grupo metoxilo o hidroxilo en la posición cinco del anillo de triptamina, aumenta la potencia de la molécula en comparación con su análogo no sustituido: 5-MeO-DMT de 4 a 10 veces más potente que DMT y 5-MeO-DiPT 7 veces más potente que DMT.<sup>56</sup>

5-MeO-DMT: Tiene gran afinidad por el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, aunque se une con menor afinidad al receptor 5-HT<sub>2A</sub>, que también puede contribuir en su mecanismo en las cortezas visual y prefrontal en sujetos humanos, causando muchos cambios fisiológicos y de comportamiento. Es la triptamina con unión más potente a receptores 5-HT. En modelos animales inhibe la recaptación de 5-HT, tiene poco efecto sobre la recaptación de dopamina o liberación de neurotransmisores monoamina. Su análogo bufotenina, se une a 5-HT<sub>2A</sub> con mayor afinidad que 5-MeO-DMT.<sup>57,75</sup>

5-MeO-AMT: Conocido como "Alpha", es un agonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> con cierta selectividad para el receptor 5-HT<sub>2A</sub> sobre el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, inhibe débilmente la recaptación de monoaminas (DA, 5-HT y NE) y estimulaba la liberación mediada por transportador de DA y 5-HT en ratas sobre DAT y SERT y en humanos sobre SERT. Los efectos cardio estimulantes asociados probablemente dependan del potente agonismo en 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>57,93</sup>

5-MeO-DiPT: Tiene afinidad por receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Presenta nula actividad sobre la recaptación de dopamina, serotonina y norepinefrina y presentó

una ligera actividad liberadora de 5-HT como un inhibidor competitivo del transportador de serotonina (SERT). En animales, se ha detectado que la actividad agonista en los receptores de serotonina podría provocar daños permanentes a las neuronas serotoninérgicas con implicaciones neuropsiquiátricas.<sup>55,57</sup>

5-MeO-DALT: En animales, ha demostrado ser agonista de receptores 5-HT<sub>1</sub>. Es un inhibidor competitivo del transportador de recaptación de serotonina (SERT), evitando la recaptación de 5-HT; y una ligera actividad liberadora de DP, 5-HT o NE. Se piensa que es afín a los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> como su análogo 5-MeO-DIPT.<sup>55</sup>

5-MeO-MiPT: ("Moxy") No tiene acción relevante en los transportadores de monoaminas humanas, consistente con los datos recientes. Suprime débilmente la recaptación de 5-HT, DA y NE, y tiene poca actividad liberadora de estas.<sup>93</sup>

### 3.4.3. Efectos característicos de triptaminas (En modelos animales y humanos)

#### 3.4.3.1. *Efectos generales de triptaminas simples*

En animales

La mayor parte de la información acerca de las triptaminas sintéticas se ha sido obtenido a través de modelos animales debido a que por restricciones éticas, se han llevado a cabo pocos ensayos clínicos en humanos que usen sustancias de abuso alucinógenas. Por lo tanto, se han utilizado modelos de comportamiento animal como metodología principal utilizada para estudiar sus efectos *in vivo*. Entre estos, el modelo de discriminación de sustancias de abuso es de los más utilizadas para evaluar *in vivo* la neurobiología de estas sustancias, su psicofisiología de la percepción, sus mecanismos de acción moleculares y celulares, mediante la capacidad de discriminación de estímulos interoceptivos provocados por alucinógenos en ratas entrenadas.<sup>59</sup>

Helsley y colaboradores llevaron a cabo estudios de discriminación de sustancias de abuso, en ratas entrenadas para distinguir LSD de solución salina, se determinó que los derivados de triptamina presentan una similitud pronunciada con el estímulo causado por el LSD. Aunque ninguno de ellos ha reemplazado completamente el

estímulo provocado por el LSD, el DMT y 5-MeO-DMT lo reemplazaron en gran medida.<sup>71</sup>

Los derivados de triptamina como psilocina, DMT, 5-MeO-DMT y 5-MeO-AMT, en modelos animales, causan los siguientes efectos: Disminución de instinto de pelea a dosis altas. A dosis típicas, en un ambiente nuevo, hay disminución en la actividad locomotora, en el comportamiento exploratorio y evitan la región central. Sin embargo, en ambiente conocido, no se observan estos efectos. En consecuencia, potencian la neofobia y la agorafobia.<sup>59,93</sup>

AET potencia la actividad locomotora, al contrario del resto de sus análogos de triptamina, este efecto fue atenuado por fluoxetina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, indicando que la liberación de serotonina es necesaria para los efectos locomotores observados.<sup>59,93</sup>

5-MeO-DMT, al administrarse junto con IMAO, produce disminución de actividad locomotora inicial, seguido de hiperactividad tardía, bloqueada por antagonista 5-HT<sub>2A</sub>, indicando que hiperactividad era por receptor 5-HT<sub>2A</sub>.<sup>75,98</sup>

En humanos

Los derivados de triptamina, de acuerdo con su estructura química, tendrán diferentes perfiles farmacológicos y psicoactivo, debido a su similitud estructural con la serotonina tienen efectos similares, como causar cambios generalizados en el comportamiento, percepción y estado de ánimo. En general, son de comienzo rápido, y varían dependiendo el tipo de compuesto, la vía de administración y la dosis. Su efecto es fundamentalmente alucinógeno, aunque en algunos casos puede ocasionar así mismo discretos síntomas adrenérgicos o estimulantes, característico de triptaminas alfa-metiladas. Las triptaminas en comparación con las feniletilaminas alucinógenas exhiben menos selectividad y afinidad por los receptores 5HT<sub>2A</sub>. Sin embargo, la mayoría de las triptaminas exhiben propiedades alucinógenas, más que propiedades entactogénicas o estimulantes, características de las feniletilaminas.<sup>55-58,63,91,93,100</sup>

### 3.4.3.2. Efectos característicos esperados

Los informes de usuarios en sitios de Internet como Erowid (<http://www.erowid.org>) y Drugs-Forum (<http://www.drugs-forum.com>), son la principal fuente de información sobre la efectos esperados o deseados experimentados por los usuarios después del uso de estas sustancias. Estos efectos son alteraciones del estado de ánimo, comportamiento y de percepción que provocan una marcada modificación de la conciencia. Se encuentran hipersensibilidad, distorsiones, ilusiones, alucinaciones auditivo / visual / sensorial, cambios en el sentido de tiempo y espacio, sensación de irrealidad y despersonalización como muestra la **tabla 20** <sup>56,57,71,97</sup>

#### Triptaminas Simples no Sustituídas

En dosis típicas, la DMT produce la aparición repentina de alucinaciones visuales intensas, consideradas como efectos "positivos" por los usuarios. En el resto de las triptaminas no sustituidas como DET, DPT, DALT y DiPT, los efectos generales que informan los usuarios son sensación de "prisa", alucinaciones visuales "agradables" tanto con ojos abiertos como cerrados, aumento del estado de ánimo, energía, libido, concentración y cualidades empáticas.<sup>56-58</sup>

DiPT es una triptamina particular debido a que a diferencia del DMT y derivados, que produce alucinaciones visuales a corto plazo, DiPT causa distorsiones auditivas a dosis más bajas y alucinaciones auditivas en dosis más altas.<sup>56,57</sup>

Las triptaminas alfa metiladas poseen un grupo metilo de carbono alfa y exhiben además de propiedades alucinógenas, una actividad estimulante, una característica compartida con compuestos anfetamínicos, confiere resistencia al metabolismo mediada por la MAO. Los ejemplos incluyen AMT, AET y 5-metoxi-alfa-metil-triptamina (5-MeO-AMT). Los usuarios informan efectos dependientes de la dosis, con dosis más bajas que conducen principalmente a la estimulación, mientras que el aumento de las dosis causa más efectos psicoactivos.<sup>56-58,101</sup>

En general, los efectos presentados para las simples no sustituidas se resumen en la **tabla 21**:

<b>Alteraciones de estado de animo</b>	Euforia	Consistentes en periodo prolongados de felicidad excesiva, exaltación, aumento del estado de ánimo, risas excesivas
	Empatía	Aumento de cualidades empáticas
	Miedo	Reducción del miedo
	Otros	Estado de relajación y paz
<b>Alteraciones del comportamiento</b>	Ansiedad	comportamiento agitado, sensación de “prisa”
	Libido	Aumento de libido
	Trastornos psicóticos	Susplicacia, delirios
	Estado de alerta	Aumento de la concentración, Aumento de sensaciones táctiles, mejor apreciación de música y color.
	Hipersensibilidad	Tendencia de una persona a sentirse afectada en sus sentimientos por cosas que para los demás resultan poco importantes
	Desinhibición	Comportamiento de la persona que ha perdido la vergüenza o el miedo que le impedía actuar de acuerdo con sus sentimientos, deseos o capacidades, sociabilidad
<b>Alteraciones de la percepción</b>	Distorsiones cognitivas:	Esquemas equivocados de interpretar los hechos
	Ilusiones cognitivas:	Es la malinterpretación perceptual de imágenes sensoriales. La naturaleza de las ilusiones obedece particularmente al giro que predomina en el estado emocional y en las necesidades del paciente.
	Alucinaciones auditivo / visual / sensorial	percepción que no corresponde a ningún estímulo físico externo. Sin embargo, la persona siente esa percepción como real
	Alteración de percepción espaciotemporal	Cambios en el sentido de tiempo y espacio
	Sensación de irrealidad o Desrealización	Alteración de la percepción o de la experiencia del mundo exterior del individuo de forma que aquel se presenta como extraño o irreal
	Despersonalización:	Alteración de la percepción o la experiencia de uno mismo de tal manera que uno se siente "separado" de los procesos mentales o cuerpo, como si uno fuese un observador externo a los mismos

*Tabla 20 Efectos psicoactivos generales de los derivados de triptamina. Elaboración propia. Fuente: Carbonaro (2016)<sup>71</sup>, Bogenschutz (2016)<sup>97</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup>, Araujo (2015)<sup>59</sup> y Greene (2013)<sup>56</sup>.*

Triptamina	Dosis oral (mg)	Efectos Clínicos Deseados
AET	50-100	Estimulante similar a MDMA, relajación, euforia, bienestar, estimulación
AMT	20-30	Alucinaciones visuales intensas, euforia leve
DiPT	25-100	Alucinaciones predominantemente auditivas y alucinaciones visuales en dosis más altas
DET	10-50	Alucinaciones visuales
DPT	100-250	Alucinaciones visuales, música mejorada y apreciación del color.
DALT	40-100	Menos intenso que otras triptaminas

*Tabla 21 Efectos clínicos deseados y dosis de Triptaminas sintéticas simples no sustituidas, Modificada y traducida de Tittarelli (2015)<sup>57</sup> y Greene (2013)<sup>56</sup>.*

#### Triptaminas Simples 4 Sustituidas

Las triptaminas sintéticas 4-sustituidas según los usuarios parecen producir efectos similares a los mediados por psilocina, entre estas se encuentran 4-HO-DET, 4-HO-DiPT, 4-HO-MiPT y sus derivados de ácido acético 4-AcO-DET, 4-DiPT. Los efectos generales incluyen: aumento de la risa, alucinaciones visuales intensas, sensación de "prisa", euforia, aumento de la libido, aumento de las sensaciones táctiles, aumento de la concentración y una sensación de calidez y paz interior, como menciona la **Tabla 22.** <sup>56-58</sup>

Triptamina	Dosis oral (mg)	Efectos Clínicos Deseados
4-HO-MET	10	Percepción distorsionada de color / sonido / forma, mayor apreciación de la música
4-HO-DET	5-10	Alucinaciones similares a las producidas por LSD
4-HO-DiPT	15	Alucinaciones visuales y auditivas
4-HO-MiPT	5-12	Aumento de humor, risas, pensamiento creativo, apetito, libido, apreciación musical. Reducción de la ansiedad
4-AcO-DMT	10	Aumento de energía, euforia, efectos visuales coloridos. Patrones de pensamiento asociativos abstractos
4-AcO-DiPT	15	Suave, menos intenso que otras triptaminas, sensibilidad mejorada, libido, mayor apreciación de la música

*Tabla 22 Efectos clínicos deseados y dosis de Triptaminas sintéticas simples 4-sustituidas. Modificada y traducida de Tittarelli (2015)<sup>57</sup> y Greene (2013)<sup>56</sup>*

## Triptaminas Simples 5 Sustituidas

Las triptaminas 5-sustituidas presentan mayor potencia que sus análogos no sustituidos, sin embargo, los efectos clínicos son similares a las moléculas no sustituidas. De acuerdo con reportes de usuarios, los efectos deseables informados de triptaminas 5-sustituidas incluyen alucinaciones visuales, euforia, libido, concentración y sociabilidad, intensa sensación de "prisa" (cuando se fuma) y una reducción en el miedo y la ansiedad. Como se menciona en la **tabla 23**.<sup>56-58</sup>

5-MeO-DMT: Este compuesto produce efectos psicodélicos de corta duración en humanos, causa cambios visuales y auditivos, con una distorsión de la percepción del tiempo.<sup>57</sup>

5-MeO-DiPT: Los usuarios experimentaron euforia, desinhibición, mayor sociabilidad, alucinaciones visuales y auditivas, sensación de amor.<sup>57</sup>

5-MeO-DALT: Los efectos principales duraron 2-4 horas, incluida la euforia, alucinaciones visuales, mayor estado de alerta y conciencia, aumento de la excitación y experiencias "fuera del cuerpo".<sup>55,57</sup>

5-MeO-MiPT: Los efectos informados por los usuarios incluyen euforia, aumento de las sensaciones táctiles, relajación, y distorsiones visuales.<sup>57</sup>

Triptamina	Dosis oral (mg)	Efectos Clínicos Deseados
5-MeO-DMT	Ahumado 6-20 Insuflado 2-15	Alucinaciones rápidas, intensas e incoherentes Cambios en todas las percepciones sensoriales, poderosa sensación de "prisa", euforia ocasional, epifanías.
5-MeO-AMT	2.5-4.5	Aumento del estado de ánimo, la energía, la desinhibición, el pensamiento creativo, la libido, euforia
5-MeO-DiPT	6-12	Aumento del estado de ánimo, libido, euforia, mejora de la confianza en sí mismo, reducción del miedo / ansiedad, estado de alerta
5-MeO-MiPT	4-6	Aumento de la estimulación táctil, efectos cinestésicos, libido Aumento de la apreciación de los alimentos, el sonido
5-MeO-DALT	12-20	Reducción de las alucinaciones visuales, pero informó cambios en la percepción del espacio y el tiempo

*Tabla 23 Efectos clínicos deseados y dosis de Triptaminas sintéticas simples 5-sustituidas, Modificada y traducida de Tittarelli (2015)<sup>57</sup> y Greene (2013)<sup>56</sup>*



### 3.4.3.3. Efectos secundarios o adversos

Entre los efectos secundarios neurológicos se encuentran ataxia, hiperreflexia, *clonus*, confusión, ecolalia, amnesia anterógrada y catalepsia. Como efectos fisiológicos presentan anomalías en signos vitales, como son, taquicardia, taquipnea e hipertensión, y en intoxicaciones graves, la hipertermia. También se han presentado otros efectos clínicos no deseados que incluyen bostezos, trismus, tensión, temblores, ansiedad, sudoración, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, sialorrea, diaforesis, anorexia, xerostomía, parestesias, somnolencia, disforia, visión borrosa y midriasis, como se observa en la **tabla 24**.<sup>56,59,97</sup>

<b>Triptamina</b>	<b>Efectos adversos</b>
No sustituidas	Náuseas, vómitos (particularmente comunes), ansiedad, tensión muscular y palpitaciones. Ataxia, confusión y malestar en el oído interno.
4-sustituidas triptaminas	Letargo, fatiga, ansiedad, miedo, paranoia, alucinaciones aterradoras, trastornos visuales, diaforesis, enrojecimiento, taquicardia, dolor muscular, confusión y dificultad para hablar.
5-sustituidas triptaminas	Terror, ansiedad, miedo, paranoia, alucinaciones aterradoras, incomodidad o angustia respiratoria cuando se inhala, náuseas y vómitos en dosis altas, dolor de cabeza, fatiga, dolor muscular, malestar abdominal, diarrea, bruxismo menor.

*Tabla 24 Efectos secundarios de Triptaminas sintéticas simples, Modificado y traducido de Tittarelli (2015)<sup>57</sup>*

#### Triptaminas Simples no Sustituidas

Los informes generales de los usuarios de efectos adversos o secundarios para las triptaminas simples no sustituidas incluyen: bostezos, ansiedad, tensión, náuseas, vómitos, taquicardia, dolor muscular, bruxismo, dolor de cabeza, alucinaciones alarmantes o angustiantes, miedo abrumador (principalmente DMT), malestar abdominal, irritación nasal (insuflado) e incomodidad respiratoria (inhalado).<sup>56,57,71</sup>

Como efectos particulares de algunas triptaminas están:

DMT: Efectos simpaticomiméticos tales como midriasis, taquicardia e hipertensión son más prominentes a dosis más bajas. DMT aumentó los niveles de corticotropina, cortisol, prolactina y hormona de crecimiento cuando se administró a voluntarios humanos. DMT podría aumentar la actividad del sistema inmune y podría ser útil como tratamiento para el cáncer. Además, otros han propuesto que DMT y

compuestos relacionados son antiinflamatorios e informaron que DMT inhibió la producción de compuestos proinflamatorios IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF $\alpha$  y aumentó los niveles del compuesto antiinflamatorio IL-10 a través de acciones en el receptor sigma-1. Se pensó que el DMT era neurotóxico, pero investigaciones más recientes sugieren que el DMT puede ser neuroprotector.<sup>56,57,71</sup>

AMT y AET: Después del consumo los usuarios han informado efectos secundarios como náuseas y vómitos (particularmente comunes), euforia, irritabilidad, hipertermia, anorexia, incapacidad para dormir, hipertensión, ataxia, midriasis y temblor corporal generalizado.<sup>56-58</sup>

DiPT: Se han notificado casos de ataxia, confusión y malestar en el oído interno asociados con su consumo.<sup>56</sup>

#### Triptaminas Simples 4 Sustituidas

Los informes generales de los usuarios de efectos adversos o no deseados para las triptaminas simples sustituidas en 4 incluyen: letargo, fatiga, ansiedad, miedo, paranoia leve, alucinaciones aterradoras, trastornos visuales, diaforesis, enrojecimiento, taquicardia, dolor muscular, confusión y dificultad para hablar.<sup>56</sup>

La psilocina presenta cierta actividad simpática, causando taquicardia, hipertensión, cefaleas transitorias de intensidad leve a moderada y midriasis.<sup>58,72</sup>

#### Triptaminas Simples 5 Sustituidas

Los informes generales de los usuarios de efectos adversos o secundarios para las triptaminas simples sustituidas en 5 incluyen: terror, ansiedad, paranoia leve, alucinaciones aterradoras, experiencias abrumadoras intensas, molestias respiratorias o angustia cuando se inhalan, náuseas y vómitos en dosis más altas, dolor de cabeza, fatiga, dolor muscular, malestar abdominal, diarrea, bruxismo menor.<sup>56,57</sup>

5-MeO-AMT: Tiene efectos simpaticomiméticos, que incluyen, como efectos secundarios, arritmias cardíacas y convulsiones. Su venta como LSD puede ser muy dañina o incluso fatal, la administración incorrecta o excesiva de la sustancia,

confundida con LSD, ha sido la causa de varios ingresos hospitalarios o muertes súbitas.<sup>57</sup>

5-MeO-DiPT. Los usuarios experimentaron efectos no deseables como clonus, insomnio, ansiedad, náuseas, vómitos molestias abdominales y diarrea.<sup>56,57</sup>

5-MeO-DALT: Después del consumo, algunos usuarios reportan ataxia, taquicardia, dolor de cabeza y sudoración, urgencia de comer ("bocado"), midriasis, bruxismo, leve paranoia o ansiedad y náuseas. Hay reportes de amnesia retrógrada asociada con dosis más altas.<sup>55,56</sup>

5-MeO-MiPT: Los efectos informados por los usuarios incluyen dificultad para dormir.<sup>56,57</sup>

#### 3.4.3.4. *Efectos letales (toxicidad a dosis típicas)*

Los efectos letales, aunque son poco frecuentes, son de suma importancia debido a que ponen en alto riesgo la salud del usuario, entre estos están agitación severa, psicosis, paranoia, convulsiones, delirio exaltado, reacciones de pánico, comúnmente conocido como "malos viajes" que pueden ser experimentados durante días a veces meses o años más tarde, después del consumo de triptaminas (fenómeno conocido como "*flashbacks*"), y reacciones psicóticas o depresivas prolongadas que se describen en los usuarios con una psicopatología preexistente. Estos dependen de la personalidad, el estado de ánimo de cada usuario, así como en el medio ambiente en el que estas sustancias son consumidas.<sup>102</sup>

Por lo general, se considera que las triptaminas no causan cambios potencialmente mortales en la función cardiovascular, renal o hepática debido a su falta de afinidad por los receptores. Sin embargo, hay datos que contradicen esta visión: se han presentado informes de rabdomiólisis e insuficiencia renal, AMT y 5-MeO-AMT se han asociado con muertes en los EE. UU, aunque aparentemente estos no se confirmaron por el análisis *post mortem*.<sup>55,58,59</sup>

### 3.4.4. Fenómenos consecuentes al uso de Triptaminas como NSP

#### 3.4.4.1. *Tolerancia, dependencia y Síndrome de abstinencia*

Los efectos de triptaminas también se caracterizan por su corta duración en los seres humanos, que podría conducir a un repetido y continuo consumo lo que resulta posteriormente en un riesgo elevado de dependencia. Sin embargo, no hay evidencias o estudios publicados que examinen el potencial de dependencia y abuso de las triptaminas sintéticas simples, pero varios factores sugieren que tienen un bajo potencial de dependencia: los usuarios informan efectos mínimos negando la necesidad de volver a tomar otra dosis, por lo tanto, estas sustancias no se han asociado con la dependencia como lo demuestran los informes de los usuarios y la literatura médica publicada.<sup>56,71</sup>

De igual manera, no hay evidencia de desarrollo de tolerancia con respecto a los efectos psicológicos por DMT. Sin embargo, los efectos cardiovasculares y neuroendocrinos pueden reducirse con dosis repetidas, sugiriendo el desarrollo de tolerancia regulada por un mecanismo distinto. En cuanto a datos sobre los síntomas asociados con la retirada de triptaminas (Síndrome de abstinencia) no se encontraron en la literatura.<sup>56,71</sup>

### 3.4.5. Intoxicación por triptaminas

#### 3.4.5.1. *Toxicidad aguda y crónica*

##### Toxicidad aguda

Mediante modelos animales, se determinaron los valores de DL<sub>50</sub> (dosis letal media) para la DMT (47 mg/kg vía intraperitoneal y 32 mg/kg vía intravenosa), 4-OH-DMT y 5-MeO-DMT (menores que DMT), se presenta ataxia, midriasis, temblores y convulsiones. AET en modelos animales ha demostrado su capacidad de inducir neurotoxicidad de serotonina. Estos comportamientos se determinaron como un patrón de toxicidad clínica idéntico a la toxicidad de serotonina en humanos (Síndrome serotoninérgico). Además, también parece ser la posibilidad de teratogenicidad por consumo de triptaminas. En un estudio se administraron

grandes dosis de Ayahuasca 50 veces más altas que las dosis rituales típicas (aproximadamente 15 mg / kg de DMT) a las ratas gestantes. No se observó letalidad, pero se observó una mayor incidencia de paladar hendido y malformaciones esqueléticas en sus crías.<sup>56,57,71,75,103</sup>

Estudios controlados en humanos determinaron que las triptaminas de origen natural demuestran poca toxicidad clínica con dosis recreativas típicas. Dosis orales de DMT combinada con un IMAO producen solo aumentos moderados en la frecuencia cardíaca y presión arterial. Dosis elevadas (hasta 315 µg / kg de peso corporal) de psilocibina en sujetos sanos causaban aumentos moderados en la presión arterial sin efectos en la temperatura.<sup>56</sup>

Interacciones farmacológicas por el uso concomitante de 5-MeO-DMT y harmalina u otro IMAO. Al inhibir la degradación de 5-HT mediada por MAO-A, el MAOI por sí mismo promueve la transmisión serotoninérgica. Además, la harmalina reduce el metabolismo de la desaminación de 5-MeO-DMT, lo que lleva a una mayor y prolongada exposición a 5-MeO-DMT. De hecho, se han informado casos de intoxicación grave y letal debido al uso combinado de una triptamina (p. Ej., 5-MeO-DMT o 5-MeO-DiPT) y un fármaco MAOI (p. Ej., Harmalina).<sup>57</sup>

#### Toxicidad crónica

Compton y colaboradores mediante estudios de toxicidad de triptaminas en cerebros de rata, concluyeron que la AET produce toxicidad serotoninérgica crónica similar a la asociada con el uso de MDMA. 5-MeO-DiPT actúa como una toxina que compromete los sistemas de serotonina del sistema CNS. 5-MeO-DiPT provocó en ratas jóvenes que no pudieran adaptar su aprendizaje y comportamiento, lo que podría significar daño a los sistemas serotoninérgicos del cerebro anterior, similares a los causados por la exposición a MDMA.<sup>56</sup>

Sogawa y colaboradores, mientras estudiaban los efectos *in vitro* de 5-MeO-DiPT en sistemas de monoamina dentro de células de riñón de tipo fibroblastos de mono, encontraron que 5-MeO-DiPT era tóxico para las células en altas concentraciones. En ese mismo estudio usando un cultivo que contenía una porción del área

mesencefálica del cerebro de rata demostró que la administración de 5-MeO-DiPT disminuía marcadamente la concentración de serotonina intracelular. Además, hubo un marcado descenso en la unión a receptores de serotonina, lo que sugiere que 5-MeO-DiPT tiene propiedades neurotóxicas.<sup>56</sup>

Existen pocos datos de efectos toxicológicos crónicos en el uso de triptaminas en humanos. Sin embargo, hay algunos acontecimientos importantes relacionados:<sup>56,71</sup>

- El uso de DMT coadministrado con IMAO: Uso a largo plazo de DMT en ayahuasca produce cambios cerebrales mensurables.
- AET se desarrolló originalmente como un antidepresivo, pero se suspendió en la década de 1960 debido a una tasa significativa de agranulocitosis
- 5-MeO-DiPT, AET, 4-HO-MET, 4-AcO-DMT y 5-MeO-DMT se han asociado con agitación, taquiarritmias, hiperpirexia y muerte.
- Como se mencionó, los modelos animales demuestran la neurotoxicidad serotoninérgica con el uso crónico de triptaminas, aunque no existen datos que permitan determinar si esto también ocurre en humanos

#### 3.4.5.2. *Casos de intoxicación por triptaminas*

##### Casos, Efectos, Dosis

En la literatura científica se informa un número constante de casos de intoxicación aguda debido al uso cada vez más extendido de los derivados de triptaminas sintéticas, muchas de ellas son el resultado de la experiencia en la sala de emergencias. Como la cantidad de triptaminas necesarias para causar efectos psicoactivos es mínima, y el intervalo de ocurrencia de los efectos es bastante tardío, existe el riesgo de nuevas reexposiciones, que podrían conducir a envenenamiento o sobredosis, como lo describe la **tabla 25**.<sup>57</sup>

Datos	Caso	Efectos
<b>Mezcla de metilona y 5-MeO-MiPT</b>	Intoxicación en un hombre de negocios japonés de 27 años después de una sola ingestión de la mezcla de metilona y 5-MeO-MiPT.	El paciente por sus irregularidades del sueño decidió tomar un medicamento sin consulta profesional, creía que la metilona podría ayudarlo a sentirse libre de insomnio. Compró en Internet, 1 g como polvo de metilona puro. Pero el análisis toxicológico realizado sobre la sustancia indicó que el medicamento estaba compuesto de aproximadamente 60% de metilona (120 mg) y 38% de 5-MeO-MiPT (76 mg). Tomó aproximadamente 200 mg del fármaco en polvo por administración oral y treinta minutos más tarde, comenzó a sentir náuseas y dolor en el estómago. Cuando llegó al hospital, presentó excitación psicomotriz y gritaba sin razón aparente. Mostró dilatación de pupilas y sudoración, pirexia (37.8 ° C), taquicardia (150 latidos por minuto) y su presión arterial era 144/81 mm Hg. Después de un lavado gástrico se utilizó un dispositivo de detección rápida de sustancias de abuso para examinar una muestra de fluido gástrico y orina: no mostraron inmunorreactividad para las sustancias de abuso más comunes (fenciclidina, benzodiazepinas, metabolitos de cocaína, anfetamina y metanfetamina, cannabinoides, opiáceos, barbitúricos y antidepresivos tricíclicos). <sup>57</sup>
<b>DPT</b>	Intoxicación después de que ingirió una cantidad desconocida de DPT una mujer de 19 años. DPT se determinó solo por la presencia de un vial con una etiqueta que lleva la inscripción "con fines de investigación solamente", que venía con el paciente,	Al ingresar a la sala de emergencias presentó alucinaciones, agitación extrema y taquicardia (200 lpm). Los médicos administraron 3 mg de lorazepam para resolver el estado de agitación. Desarrolló una rabdomiólisis (creatinina cinasa sérica mayor de 8000 U / l) que requirió tratamiento con líquidos por vía intravenosa y se dio de alta 60 horas después del ingreso. La presencia de DPT no fue confirmada analíticamente. <sup>56,57</sup>
<b>AMT (270mg)</b>	Envenenamiento de varón de 21 años, causado por error en la dosificación (10 veces mayor a la habitual)	Hipertensión (PA: 183/93 mmHg), frecuencia cardiaca: 52 lpm, apirexia, hiperalerta, midriasis (10 mm de diámetro), temblor moderado, retraso en respuesta, inquietud. Después de 10 horas, los síntomas disminuyeron, y solo se encontró leve hipocalcemia. Fue dado de alta sin complicaciones. <sup>56,57</sup>
<b>AMT (100mg)</b>	Varón, 17 años, llegó al hospital con efectos simpaticomiméticos después de la ingestión de AMT. El sujeto fue encontrado casi completamente desnudo, mientras corría, lloraba y no tenía antecedentes médicos o psiquiátricos previos. El sujeto indico que ingirió en vez de inhalar la dosis de	Taquicardia (160 latidos / min), sudoración extrema (con temperatura de 37.28 ° C) y midriasis de 6-7 mm y reactivas. Resto del examen físico pareció normal. El análisis de orina fue negativo para cannabinoides, cocaína, anfetaminas y fenciclidina. El análisis HPLC de la orina confirmó la presencia de AMT y la ausencia de cocaína, fenciclidina y anfetaminas. Los autores concluyen que la ingesta de AMT implica latidos rápidos del corazón, sudoración, agitación y alucinaciones y sugieren terapia de apoyo, que incluye la sedación con benzodiazepinas. <sup>57</sup>

	100mg correspondiente a esa vía.	
<b>AMT</b>	Intoxicación grave por AMT de paciente (varón, 33 años), ingresó en el hospital (H0) por agitación	Causó síndrome serotoninérgico grave después de la ingestión de esta sustancia, síntomas clínicos fueron diaforesis, midriasis, taquicardia (140 latidos / min) e hipertermia (42°C) suficiente para transferir al paciente a una unidad de cuidados intensivos. Presentó acidosis metabólica y respiratoria (pH=7.28). Valores anormales de creatinina, bilirrubina. El síndrome serotoninérgico causo falla multiorgánica se trató mediante ventilación mecánica, sedación, control de la temperatura dirigida endovascular, hidratación, infusión de noradrenalina, terapia de reemplazo renal y transfusiones de sangre. El paciente se recuperó progresivamente y fue dado de alta de la unidad de cuidados intensivos 16 días después. Los niveles plasmáticos de AMT se midieron a 440 y 180 µg / L en H2 y H16, respectivamente. <sup>104</sup>
<b>5-MeO-MiPT</b>	Varón de 19 años presentó intoxicación después de la ingestión de una dosis mayor que la normal de su 5-MeO-DiPT.	Ingresó con hipertensión, taquicardia, midriasis, alucinaciones y cataplejía. La investigación de laboratorio reveló hiperglucemia, glucosuria y un aumento en el recuento de glóbulos blancos. Un examen de detección de drogas en la orina fue positivo para la cocaína y la fenciclidina (el paciente posteriormente negó haber tomado estos. Se recuperó durante varias horas después del tratamiento con Lorazepam. <sup>56</sup>
<b>5-MeO-DMT (10mg fumado) + Semillas Rue de Siria (Harmalina-IMAO natural) + 5-MeO-DMT (15-20 mg insuflación)</b>	Varón de 17 años, quien uso internet para obtener información sobre medicamentos y le condujo a una intoxicación grave por la combinación de un inhibidor de la monoaminoxidasa, harmalina y una triptamina alucinógena, 5-metoxidimetiltriptamina (5-MeO -DMT)	Reportan encontrarlo colapsado, agitado y alucinando. Llegó a la sala de emergencias con taquicardia (frecuencia cardíaca de 186 lpm) e hiperpirexia (40.7 ° C). requirió restricción física y los médicos le administraron 2.5 mg de lorazepam IV. Este caso ilustra el peligro extremo de la administración simultánea de triptamina con IMAO. Requirió restricción física y posteriormente se tranquilizó con 2,5 mg de lorazepam IV. En las siguientes 24 horas exhibió labilidad del sistema autónomo (PA 80/35 mmHg) y la rbdomiólisis (tratada con fluidoterapia IV). <sup>56,57</sup>
<b>5-MeO-DiPT (25mg)</b>	Varón de 23 años que llegó al Departamento de Emergencia	Presentó un estado alterado de conciencia caracterizado por alucinaciones, taquicardia, hipertensión e hiperpirexia. Las investigaciones clínicas revelaron insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica y rbdomiólisis. El análisis toxicológico realizado en una muestra de orina fue negativo para anfetaminas, cannabinoides, cocaína, etanol y barbitúricos. <sup>56</sup>
<b>5-MeO-DiPT (25mg)</b>	hombre de 25 años que llegó a un departamento de emergencia 30 minutos después de la ingestión de 25 mg de 5-MeO-DiPT.	Estaba agitado, alucinante, taquicárdico, hipertenso e hiperpiróxico. El paciente se estableció con cuidado de apoyo , pero las investigaciones revelaron insuficiencia renal (concentración de creatinina de 150 µmol / L - rango normal 80-124 µmol / L), acidosis metabólica con anión gap de 44 (10-20 mmol / L) y un bicarbonato sérico de 9 mmol / L (22-30 mmol / L) y rbdomiólisis (pico de creatinina quinasa 38 855 U / L, mioglobina 13 145 mg / L (0-110 mg / L)). La detección de



		toxicidad urinaria fue negativa para anfetaminas, cannabinoides, cocaína, etanol y barbitúricos; sin embargo, la presencia de 5-MeO-DiPT no se confirmó analíticamente. El paciente se recuperó por completo después de la rehidratación y la dureza alcalina forzada. <sup>56</sup>
<b>5-MeO-DiPT</b>	Varón de 23 años que llegó al Departamento de Emergencia después de la ingestión de una cápsula hecha en casa 5-MeO-DiPT	Presentó síntomas de paranoia, fue puesto en observación y luego dado de alta. El análisis toxicológico realizado en sangre y orina con cromatografía de gases-espectrometría de masas reveló la presencia de "Foxy" (5-MeO-DiPT) en las siguientes concentraciones 0.14 (suero) y 1.6 µg / mL (orina), y su metabolito 5-metoxi -el ácido acético indol se encontró en la orina 0,17 µg / ml. <sup>57</sup>
<b>5-MeO-DiPT</b>	Varón de 21 años llegó al Departamento de Emergencia alrededor de 1,5 h después de consumir 5-MeO-DiPT	No presentaba náuseas, dolor o déficit visual, estaba alerta y orientado, la única observación clínica relevante fue su incapacidad para mover sus extremidades. Negó haber tomado otra sustancia de abuso o alcohol. Tenía una presión arterial de 122/56 mm Hg, con 106 pulsos y una tasa de respiración de 20. El paciente recibió asistencia médica hasta que los síntomas no desaparecieron, aproximadamente 3,5 horas después de la ingestión, luego fue dado de alta del hospital. El análisis toxicológico realizado en la muestra de orina no mostró la presencia de alcohol, pero la prueba de cribado del inmunoensayo fue positiva para los cannabinoides y los opiáceos: estos resultados se confirmaron mediante análisis GC / MS. El acetaminofén y la cafeína se detectaron en el examen de detección de ácido neutro realizado con GC / MS. El cribado de fármaco básico GC / MS, de hecho, reveló un gran pico de 5-MeO-DiPT, codeína, nicotina, cotinina, acetaminofén, cafeína y otros dos picos que se suponía que eran metabolitos 5-MeO-DiPT. La cuantificación de 5-MeO-DiPT se realizó por GC / MS, dando como resultado una concentración de 1,7 µg / ml en la muestra de orina. <sup>57</sup>
<b>5-MeO-DALT</b>	Estudiante universitario de 20 años llevado al departamento de emergencia después de la ingestión de una cápsula de suplemento dietético llamada "Lucy-N-Nate" que 5-MeO-DALT en una concentración desconocida.	Aunque niega cualquier otra suposición ilícita, su examen toxicológico de orina resultó positivo para los cannabinoides y las anfetaminas. Mostró diaforesis, agitación, combatividad, sofocos y sensación de calor. La frecuencia del latido cardíaco mostró taquicardia marcada (180-200 lpm) y se observó taquipnea. Se administraron benzodiazepinas y haloperidol para tratar de manejar la agitación severa del paciente con pocos resultados, por lo tanto, los médicos decidieron proceder a una sedación más profunda e intubación. <sup>57</sup>
<b>5-MeO-DALT</b>	Varón joven ingresa a hospital por intoxicación de 5-MeO-DALT a dosis estándar (10-20 mg)	Presenta agitación extrema, taquicardia, diaforesis y combatividad que conduce a la restricción física y la sedación intravenosa, posible síndrome de serotonina y psicosis. <sup>105</sup>

*Tabla 25 Casos de intoxicación de triptaminas al 2017. Elaboración propia. Fuentes: Greene (2013)<sup>56</sup>, Jovel (2014)<sup>105</sup>, Ferec (2016)<sup>104</sup> y Tittarelli (2015)<sup>57</sup>.*

Observando todos los casos de intoxicación, se encuentran similitudes y rasgos característicos en el proceso de intoxicación por triptaminas:

- La administración concomitante de triptaminas e inhibidores de la MAO puede tener consecuencias graves. Además de prolongar los efectos de las triptaminas al atenuar la desaminación oxidativa mediada por los MAO, tanto los inhibidores de la MAO como las triptaminas actúan como agonistas en los receptores 5-HT centrales (sistemas serotoninérgicos) y producen efectos hiper serotoninérgicos o toxicidad por serotonina. La combinación más común es 5-MeO-DMT con Harmalina: Provoca aumento de potencia de 5-MeO-DMT y, a veces, conduce a toxicidad por serotonina grave o mortal en modelos animales.<sup>57,59,75,106</sup>
- Al igual que otros agentes liberadores de serotonina, AMT ha demostrado ser neurotóxico y también puede causar el síndrome de serotonina. Un factor contribuyente de su toxicidad aguda parece implicar la inhibición de la monoaminooxidasa (MAO).<sup>58,101</sup>
- Algunas triptaminas principalmente AMT, al causar indirectamente acciones dopaminérgicas, en casos de intoxicación aguda pueden provocar estimulación prolongada, insomnio, agitación y psicosis aguda. Esta última es una condición médica grave asociada con una morbilidad significativa. La psicosis es considerada como un rasgo clínico prominente de la toxicidad aguda de las triptaminas.<sup>60,107</sup>

Los derivados sintéticos de triptaminas pueden causar intoxicaciones desde leves a graves. Como ejercen efectos serotoninérgicos, sus intoxicaciones están asociados con el síndrome de serotonina. Es la manifestación clínica de la toxicidad por serotonina en pacientes que toman uno o más agentes serotoninérgicos. Abarca un espectro de características clínicas que van desde síntomas menores hasta la muerte. Consiste en una tríada de características que incluyen la alteración del estado mental (40% de incidencia, va desde agitación, confusión, delirio y alucinaciones hasta somnolencia y coma), la hiperactividad neuromuscular (50% de incidencia, incluye temblor, bruxismo, *mioclonus*, *clonus* ocular, clonus inducibles

o espontáneas e hiperreflexia) y la inestabilidad autonómica (40% de incidencia, incluye dilatación de las pupilas, diarrea, sudoración profusa, rubor, taquicardia e hipertensión o hipotensión), aunque pueden estar o no presentes las tres. En casos graves se utilizan antagonistas del receptor de 5-HT<sub>2A</sub>. El síndrome de la serotonina es una reacción potencialmente mortal que resulta de interacciones con medicamentos o sobredosis intencional que involucra medicamentos que actúan sobre los receptores serotoninérgicos centrales y periféricos. En casos graves de síndrome serotoninérgico pueden desarrollar convulsiones, hipertermia, rabdomiólisis, insuficiencia renal y coagulopatía intravascular diseminada, que pueden llegar a ser mortal. Las anomalías de laboratorio pueden incluir acidosis metabólica, hiponatremia, creatina quinasa y transaminasas séricas elevadas y alteración renal.<sup>60,106,108</sup>

De todas las triptaminas, la más común en presentar casos de intoxicación es 5-MeO-DiPT. Entre abril de 2002 y junio de 2003, según la base de datos del Sistema de Vigilancia Total de Exposición de la Asociación Estadounidense de Centros de Control de Envenenamiento (AAPCC TESS) encontró 41 exposiciones a 5-MeO-DiPT o "Foxy", resultando en toxicidad de moderada a severa en el 68% de estos casos. Entre los efectos clínicos comúnmente involucraron agitación (59%), alucinaciones (39%), taquicardia (37%), hipertensión (17%) y confusión (15%). Los temblores y las convulsiones fueron raros.<sup>57</sup>

#### 3.4.6. Casos de muerte asociado a triptaminas

Los derivados de triptaminas están implicados en numerosas muertes como resultado del agravamiento de síntomas de alta mortalidad como efectos cardiovasculares y neuroendocrinos (Síndrome de serotonina). Aunque, también se debe por la percepción alterada y el comportamiento peligroso o irracional subsiguiente al consumo de la sustancia. Debido a que los efectos alucinógenos de las triptaminas causan trastornos de conducta que pueden resultar en situaciones potencialmente mortales. Estos casos se exponen en la **tabla 26**.<sup>55-57</sup>

Datos	Caso	Efectos
<b>DMT, 5-MeO-DiPT y IMAO</b>	Hombre de 25 años fue encontrado muerto en los Estados Unidos después de ingerir un extracto alucinógeno de hierbas.	No se encontró una causa anatómica para la muerte en la autopsia. El análisis de sangre <i>post mortem</i> reveló DMT (0,02 mg / l) y 5-MeO-DiPT (1,88 mg / l). También se detectaron MAOI de $\beta$ -carbolina naturales. La muerte se atribuyó a la " intoxicación alucinógena con triptaminas. <sup>56,57</sup>
<b>AMT (1g)</b>	Primera muerte conocida en EUA relacionada con la suposición de $\alpha$ -metiltriptamina (AMT). estudiante universitario de 22 años que se encontró fallecido 12h después de la ingesta. De la escena se recuperó un vial vacío de 1 g de AMT.	Su compañero de cuarto reporto que estaba temblando y sudando profusamente, agitando un cuchillo y amenazando con suicidarse. El compañero de cuarto lo ató a la cama para su propia protección y lo dejó "durmiendo". Aproximadamente 12 h más tarde falleció. El análisis toxicológico <i>post mortem</i> realizado en sangre de la vena ilíaca, contenido gástrico, hígado y cerebro reveló la presencia de AMT. <sup>57</sup>
<b>AET</b>	Una mujer de 19 años ingirió un vaso de cerveza que contenía dos "golpes" de polvo blanco que le habían dicho que era MDMA	Poco después de la ingestión, ella se confundió, vomitó y tuvo un paro cardíaco. La autopsia reveló "edema pulmonar bilateral y congestión visceral generalizada con algunas petequias epicárdicas. Se detectó AET en sangre <i>post mortem</i> (5,6 mg / L) y en orina (80,4 mg / L). No se identificó MDMA. <sup>56,57</sup>
<b>AET (<math>\approx</math>700mg)</b>	Muerte súbita de un joven varón después de la ingestión de AET	Desarrolló agitación, hiperpirexia y efectos similares a los estimulantes. Se detectó AET en sangre <i>post mortem</i> . La cantidad exacta de AET tomada no se conoce, pero podría haber estado en el rango de 700 mg. El nivel en la sangre <i>post mortem</i> fue de 1.1 mg / l. Hipertermia maligna se discute como una posible causa de muerte. <sup>56,57</sup>
<b>5-MeO-DiPT (100mg)</b>	Varón de 29 años murió después de que su compañero inyectara una solución acuosa de 5-MeO-DiPT rectalmente con el objetivo de aumentar el placer sexual. Informes no confirmados en el sitio web de Erowid indican que se utilizó una dosis de 100 mg por vía rectal, mientras que una dosis normal sería de 10 mg	El paciente desarrolló síntomas abdominales y agitación y murió en el hospital 3,5 horas más tarde. Se identificó 5-MeO-DiPT en orina (1,67 $\mu$ g / ml) y sangre (0,412 $\mu$ g / ml). Una autopsia reveló poliartritis nodosa (comorbilidad del paciente), un área isquémica de miocardio, congestión pulmonar y hemorragias alveolares pulmonares. La causa exacta de la muerte se consideró una insuficiencia cardíaca aguda debido por sobredosis. <sup>56-58</sup>
<b>5-MeO-DALT (350 mg)</b>	Joven de 26 años inhaló 350 mg de 5-MeO-DALT comprados a través de Internet (14 veces más que la dosis máxima típica informada).	Después se le vio caminar por el carril lento de una autopista, colocándolo frente a un vehículo pesado, posiblemente como resultado de su estado alucinógeno. <sup>55,56</sup>

*Tabla 26 Casos de muertes asociados a derivados de triptaminas al 2017. Elaboración propia. Fuente: Hill y Thomas (2011)<sup>58</sup>, Greene (2013)<sup>56</sup>, Corkery (2012)<sup>55</sup> y Tittarelli (2015)<sup>57</sup>.*

### 3.4.7. Tratamientos por Intoxicación o Efectos letales

#### 3.4.7.1. *Efectos clínicos importantes*

Los efectos más frecuentes en casos de intoxicación, y los primeros en ser tratados por el cuerpo médico debido a que ponen en riesgo la salud del usuario, son el síndrome de serotonina, anormalidades de signos vitales observadas en usuarios de triptamina: hipertensión, taquicardia, taquipnea y en la intoxicación severa, hipertermia. Los efectos clínicos de las triptaminas incluyen diaforesis, midriasis, sialorrea, náuseas, vómitos, diarrea y trismo. El examen neurológico puede ser notable por temblor, hiperreflexia, clonus y aumento del tono muscular. Los efectos neuropsiquiátricos incluyen psicosis, delirio agitado, confusión, y alucinaciones auditivas y visuales.<sup>109,110</sup>

#### 3.4.7.2. *Atención prehospitalaria*

El proceso es análogo al descrito para cualquier alucinógeno serotoninérgico: una vez que se identificó una víctima por intoxicación el principal objetivo es prevenir el daño y transportar al paciente al centro adecuado para su evaluación y tratamiento. Generalmente, los usuarios bajo la influencia de alucinógenos pueden exhibir una amplia gama de comportamientos con el potencial de fluctuar rápidamente de un estado relajado a uno de agitación y euforia extremas. Al presentar un estado relajado permite que la atención y las intervenciones continúen, por lo tanto, para el caso de estado agitado, durante el transporte el objetivo principal es garantizar la seguridad del paciente mediante restricciones químicas y físicas. La restricción química adecuada debe ser el objetivo principal en el control del comportamiento. Las restricciones físicas se deben usar como puente para permitir la restricción química adecuada. Los casos de muertes relacionadas por restricción (ARD) no son infrecuentes en el contexto de la restricción física y química, muerte súbita cardíaca relacionada con el uso de la inmovilización, debida a la combinación de acidosis láctica marcada, con la lucha contra la inmovilización combinada con el deterioro del movimiento de la pared torácica.<sup>111</sup>

La elección del agente para restricción química puede estar dictada por los

protocolos locales prehospitalarios. Sin embargo, siempre que sea posible, las benzodiazepinas deben ser el agente de primera línea, ya que son eficaces tanto por vía intravenosa como intramuscular, tienen un inicio de actividad rápido y no tienen el potencial de retrasos en la conducción cardíaca o disminución del umbral convulsivo asociado con antipsicóticos como haloperidol o droperidol. Entre los más comunes se encuentran diazepam, midazolam y Lorazepam. <sup>111</sup>

#### *3.4.7.3. Cuidados en el departamento de emergencia*

Esta etapa inicia cuando la víctima de intoxicación es ingresada en el departamento de emergencia, se enfoca principalmente en fomentar un ambiente tranquilo y relajado y evitar la restricción física y química. Cuando sea posible, los pacientes no agitados deben colocarse en una habitación silenciosa con un observador. El personal de seguridad, las restricciones físicas y los agentes sedantes químicos deben prepararse y estar fácilmente disponibles si se desarrolla repentinamente agitación. Todos los pacientes deben ser evaluados para la presencia de condiciones médicas de emergencia, incluyendo lesiones traumáticas producto de situaciones mortales debido al efecto alucinógeno, en el momento de la llegada deben someterse a monitoreo cardíaco y deben tener acceso intravenoso. Se debe prestar especial atención a la temperatura del paciente, ya que muchos agentes alucinógenos pueden inducir hipertermia, que puede ser potencialmente mortal si no se reconoce temprano. También se debe considerar un electrocardiograma, especialmente en el establecimiento de signos vitales anormales, prestando atención al intervalo QT. <sup>111</sup>

#### *3.4.7.4. Evaluación toxicológica y gestión*

La evaluación de la toxicidad sospechosa de la triptamina debe basarse en la evaluación clínica y la historia. Las pruebas estándar de sustancias de abuso en orina no detectan triptaminas sintéticas; los compuestos individuales se pueden identificar a través de la prueba de LC-MS, pero esto lleva demasiado tiempo para ser clínicamente útil cuando se sospecha toxicidad aguda. <sup>110</sup>

El comportamiento agitado debe reducirse con dosis liberales de benzodiazepinas

Debe evitarse el uso de antipsicóticos atípicos, ya que estos agentes podrían potenciar un síndrome de serotonina. El uso de ketamina ha demostrado ser extremadamente efectivo para el control de la conducta, especialmente para facilitar evaluaciones médicas y de trauma apropiadas en pacientes agitados. Las benzodiazepinas se pueden usar para la sedación y el tratamiento de ataques de pánico, alucinaciones y convulsiones. La consulta y evaluación psiquiátrica pueden ser necesarias para los síntomas psicóticos persistentes.<sup>111</sup>

En caso de presentarse hipertermia, el inicio rápido de las medidas de enfriamiento es obligatorio y puede requerir una parálisis completa. Los pacientes con agitación extrema deben recibir una hidratación adecuada y observar de cerca el desarrollo de la rabdomiólisis.<sup>111</sup>

#### *3.4.7.5. Terapia farmacológica y Medidas de apoyo.*

El tratamiento por intoxicación con triptamina puede ser similar a otros agonistas simpaticomiméticos, de tal manera que no existe un antídoto específico para el tratamiento de la intoxicación por triptaminas. Consiste en terapia de apoyo dirigida específicamente a los síntomas observados, como se mencionó en otras etapas. La prioridad es corregir los signos vitales del paciente con una combinación de cuidados de apoyo y sedación, se encamina al establecimiento de medidas de soporte hemodinámico, metabólico y respiratorio en un ambiente lo más relajante posible. Las benzodiazepinas pueden usarse para tratar la agitación, la hipertensión y las alucinaciones, y los signos vitales severamente alterados pueden requerir tratamiento con antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos o nitroprusiato.<sup>95,109,110</sup>

Para tratar el síndrome serotoninérgico, deben vigilarse los signos vitales (temperatura, pulso, presión sanguínea) y la función renal. Se deben administrar líquidos intravenosos para reemplazar las pérdidas de fluido insensibles o corregir la hipotensión. La agitación o las convulsiones se pueden controlar con diazepam o lorazepam. La restricción física debe ser evitada. Los casos leves generalmente se resuelven espontáneamente dentro de las 24 horas. Los casos más severos deberían idealmente administrarse en una unidad de alta dependencia. Como la hipertermia es el resultado de una actividad muscular excesiva, los antipiréticos no

son útiles. Los líquidos intravenosos enfriados, las esponjas tibias y el uso de ventiladores pueden ayudar a reducir la temperatura del paciente. Si estas medidas fallan, debe realizarse sedación, parálisis neuromuscular y ventilación. Aunque no se dispone de evidencia de ensayos controlados, los fármacos que actúan como antagonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> se han utilizado con éxito.<sup>108</sup>

Como medidas de apoyo, se consideran el lavado gástrico si la ingestión ocurrió aproximadamente una hora después de la presentación (aunque no hay datos que respalden la eficacia del procedimiento en este contexto). La administración oral de carbón activado si el paciente se presenta dentro de 1 hora de la ingestión. El carbón activado puede ser útil después de la exposición oral, pero tiene una eficacia limitada cuando los compuestos se han ingerido o ahumado. Y administrar líquidos por vía intravenosa (IV) si los vómitos se vuelven prominentes (una ocurrencia rara) o si hay signos de depleción de volumen, proporcione a los pacientes agitados un entorno tranquilo y sin amenazas.<sup>111</sup>

Con un buen cuidado de apoyo, la mayoría de los pacientes se recuperan dentro de las 6-8 horas y pueden ser dados de alta del servicio de urgencias, siempre que no haya complicaciones y que tengan un entorno seguro al cual regresar.<sup>111</sup>



### **3.5. Métodos de Detección**

#### **3.5.1. Métodos de identificación de triptaminas actuales**

De acuerdo con capítulos anteriores, los derivados sintéticos de triptamina, han aumentado su incidencia, su uso recreativo solo requiere cantidades diminutas para producir fenómenos psicotrópicos y se ha asociado a intoxicaciones y muertes por varias razones, incluidas a concentraciones bajas de estas. Además, en diversos casos, estas moléculas no se detectan con los métodos de detección comunes, como son las técnicas basadas en inmunoanálisis, y sí se detectan no se pueden identificar con exactitud. En las salas de emergencia los resultados toxicológicos resultan completamente negativos, lo que llevaría a un diagnóstico y terapia erróneo y una evaluación limitada del fenómeno.<sup>57,112</sup>

Los inmunoensayos no son adecuados para la detección de la mayoría de los NSP debido a la alta diversidad estructural, los niveles de corte insuficientes para NSP altamente potente y la falta de suficiente reactividad cruzada con los inmunoensayos estimulantes convencionales establecidos.<sup>113</sup>

Por lo tanto, para su identificación en fines forenses y toxicológicos es necesario tener métodos analíticos selectivos, sensibles y de alto rendimiento para monitorear estas NSP tanto en productos comercializados como en matrices biológicas. Se requiere de un extenso análisis de laboratorio, como el uso de técnicas con alta sensibilidad y selectividad. En la actualidad, la cromatografía líquida acoplada a la espectrometría de masas en tándem (LC-MS / MS) todavía es de uso común para la determinación de múltiples objetivos de NSP en matrices biológicas, como suero, sangre, orina, fluido oral, así como en el cabello. Sin embargo, con la espectrometría de masas, estas sustancias también pueden pasarse por alto si no están incluidas en las bibliotecas de referencia utilizadas en los laboratorios forenses. Por lo tanto, los métodos analíticos deben adaptarse continuamente a los desarrollos en el mercado de las sustancias de abuso con un número estimado de cientos de nuevas sustancias cada año.<sup>57,96,113–115</sup>

En diversos estudios realizados desde 1990 hasta 2017, se han desarrollado nuevos procedimientos para identificación de sustancias de abuso cuyo enfoque

analítico son los derivados de triptamina, se destacan en todos los procedimientos secciones importantes de innovación, como se muestra en el **anexo 7.2: tablas de detección, la tablas 28**.<sup>112</sup>

- Matrices biológicas:

En el análisis de muestras biológicas, es importante tener alternativas al enfoque de matrices convencionales de sangre y orina, debido a que, a pesar de ser las muestras de rutina estándar para bioanálisis, presentan defectos inherentes con respecto a manejo, estabilidad y viabilidad de los procesos. Las técnicas cromatográficas acopladas a la espectrometría de masas son las más usadas para identificar y cuantificar sustancias de abuso emergentes en sangre y orina, sin embargo, por su alta sensibilidad y selectividad, es posible determinar bajas concentraciones no solo en plasma y orina, sino también en matrices alternativas como cabello, manchas de sangre seca y fluido oral. Estas matrices son de particular interés ya que la ventana de tiempo de detección de sustancias de abuso, y por lo tanto su interpretación, difiere de las matrices tradicionales. Además, la colección es menos invasiva y la posibilidad de adulteración se reduce drásticamente.<sup>114</sup>

**-Cabello:** Una ventaja de su uso como matriz biológica es proporcionar evidencia objetiva del posible uso crónico de sustancias de abuso. El análisis del cabello también permite la investigación de una ventana de detección más larga (de meses a años), ya que las sustancias pueden permanecer en el cabello durante mucho tiempo sin una pérdida / degradación significativa. Además, el análisis del cabello se ve menos afectado por la adulteración o la abstinencia a corto plazo que otras matrices; el muestreo no es invasivo y la muestra recolectada es duradera, estable y fácil de almacenar. Finalmente, el fármaco original normalmente representa el analito objetivo en el cabello (a diferencia de la orina) debido a que las moléculas se incorporan en gran medida dentro de la matriz de queratina del sudor, el torrente sanguíneo y / o el sebo antes de que sean metabolizados. Sin embargo, las pruebas de cabello presentan la desventaja de la presencia de la contaminación externa o, a menudo incluso más difícil, la discriminación entre la contaminación externa y la

incorporación sistémica. Una estrategia para evitar falsos positivos debido a la contaminación externa es un lavado elaborado.<sup>114,116</sup>

**-Fluido oral:** Constituido por la saliva mixta de las glándulas y otros constituyentes presentes en la boca, presenta ventajas como matriz, la concentración de fluido oral generalmente refleja el componente farmacológicamente activo libre (no unido a proteínas) en suero. La mayoría de los medicamentos se depositan en la saliva, según la difusión pasiva y, en particular, aquellos compuestos que no son ionizables dentro del rango de pH salival probablemente sean los mejores candidatos para el análisis de fluidos orales. Las desventajas de utilizar este fluido biológico para el análisis toxicológico y forense están representadas principalmente por los bajos volúmenes generalmente recolectado (p. Ej., Debido a la xerostomía), las dificultades para pipetear fluido oral debido a su viscosidad y corta vida media plasmática de algunos fármacos (2-3 h). Además, la recolección del líquido oral ya sea por expectoración, succión, babeo o por el uso de hisopos, induce estímulos que afectan el pH salival, y por lo tanto también la disposición del fármaco.<sup>114</sup>

**Manchas de sangre seca (DBS):** Su uso ofrece varias ventajas, como eliminación de venopunción, ausencia de procesamiento posterior a la recolección, bajo riesgo de riesgo biológico, costo de análisis reducido, viabilidad para almacenamiento y envío de muestras. Considerándose como una herramienta cómoda para la extracción de sangre, en particular para poblaciones problemáticas (p. Ej., Abusadores, pacientes psiquiátricos, niños y ancianos). Sin embargo, una limitación de las pruebas de DBS es el pequeño volumen (5-20 µL) de sangre manchada, lo que implica la necesidad de procedimientos de muestreo muy precisos y metodologías altamente sensibles para la determinación de compuestos a concentraciones por debajo de 1 ng / ml.<sup>114</sup>

- Métodos de Extracción y Preparación de muestras:

Para poder llevar a cabo la identificación de un derivado de triptamina, primeramente, se debe llevar a cabo una extracción a partir de la muestra que puede o no estar preparada, dependiendo de los métodos de detección e identificación a utilizar. Dentro de estos métodos para la preparación de muestras se han propuesto

diferentes métodos de extracción y de preparación: extracción líquido-líquido (LLE), extracción en fase sólida (SPE), dilución en solvente y precipitación de proteína (PP). La derivatización normalmente no es necesaria para una separación y detección suficientes, aunque de ser necesaria, por lo general se lleva a cabo con PFFA, anhídrido acético y MTFSA.<sup>57,112</sup>

- Métodos de Separación:

Los métodos o técnicas de separación más utilizados fueron la cromatografía de gases (GC) y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), debido a que los derivados de triptamina poseen propiedades volátiles. En algunos documentos recientes se utilizó cromatografía líquida de ultra alta resolución (UHPLC) que proporcionaba un análisis más eficiente en un tiempo más corto. Aunque también se emplearon otros métodos como electroforesis capilar (EC), análisis por inyección en flujo (FIA) y cromatografía en capa fina (TLC). Las técnicas de separación como GC y HPLC se combinaron con espectrómetros de masas, principalmente para fines forenses.<sup>57,112</sup>

- Métodos de Detección e Identificación

Para detección y caracterización que tiene relevancia clínica y forense, la más utilizada es la técnica de espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases o de líquidos. Abarcando una variedad de muestras como sangre completa, suero, plasma y orina, permitiendo la detección de triptaminas en varias matrices biológicas para fines forenses, como muestra en el **anexo 7.2: tablas de detección, la tabla 28.**<sup>57,112</sup>

Además de la EM-CG/CL, se han utilizado en diferentes estudios de detección de varios NSP incluyendo triptaminas, una gran variedad de métodos analíticos, como muestra la **tabla 27.** Estos estudios se pueden observar en el **anexo 7.2: tablas de detección, la tabla 28.**

Todos los resultados de estos estudios de análisis de sustancias a los organismos encargados de su regulación se han publicado, resultando en una fuente útil de

<b>Técnica de Detección (Detector acoplado)</b>	<b>Método de ionización (Solo para EM)</b>	<b>Método de análisis (de iones para EM)</b>	<b>Modo del método de análisis</b>
<b>Infrarrojo de transformada de Fourier (FT-IR)</b>	NA	ATR: Reflectancia total atenuada	Ideal para muestras muy absorbentes o gruesas, las cuales suelen producir picos intensos si se miden mediante la transmisión, el método preferido para el análisis de líquidos
<b>Espectrometría de masas (EM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IQ: Ionización química</li> <li>• IE: Ionización de electrones</li> <li>• IES: Ionización por Electrospray;</li> <li>• MALDI: desorción / ionización láser asistida por matriz</li> </ul>	QS: cuádruplo simple	SIM, monitoreo de ion seleccionado Modo de Barrido
		QQQ: Triple cuádruplo	MRM SRM PIS IDA Modo de barrido completo
		TI: trampa de iones	Aislamiento de ion precursor Fragmentación del ion precursor o modo de barrido completo (CID: disociación inducida por colisión)
		Orbitrap de alta resolución	NA
		TOF: Tiempo de vuelo	NA
<b>Detector de Quimioluminiscencia</b>	NA	Detector de Quimioluminiscencia de Nitrógeno CLND	NA
	NA	FL, fluorescencia	NA
<b>Detector Ultravioleta y/o visible (UV/VIS)</b>	NA	Detector de matriz de Diodos DAD,	Aporta información estructural
	NA	(UV) LIF, fluorescencia inducida por láser	NA
	NA	CZE-UV: ultravioleta de electroforesis de zona capilar.	NA
<b>FID, detección de ionización de llama</b>	NA	NA	NA
<b>MEKC, cromatografía electrocinética micelar</b>	NA	Combina técnicas de electroforesis capilar y HPLC, cuantificación e identificación de aa, vitaminas y fármacos	
<b>RMN, resonancia magnética nuclear</b>		1D 2D	NA

*Tabla 27 Diferentes métodos y técnicas analíticas utilizados en diversos estudios para el análisis y detección de derivados de triptamina al 2017. Elaboración propia.*

*Fuentes: Brand (2010)<sup>112</sup>, Tittarelli (2015)<sup>57</sup>*

información para los especialistas, incluido el personal que trabaja en los departamentos de emergencia.<sup>57,112</sup>

La mayoría de los datos analíticos descritos en la literatura indicaron el predominio de derivados de triptamina 5-Sustituidas que portan un grupo metoxi o hidroxilo en la posición 5 del anillo de indol.<sup>112</sup>

Para el caso de una triptamina novedosa, sin un estándar de referencia disponible, se necesita el uso de Espectrometría de Masas (MS) de etapa única y etapa múltiple para tratar con derivados novedosos que aún no se han descrito o RMN para la elucidación estructural. La espectroscopía infrarroja (IR) es otra poderosa herramienta para el análisis masivo. Si es posible, la verificación también debe obtenerse a partir de la síntesis orgánica de las moléculas diana. Hugel informó tanto los espectros IR como los espectros MS de N, N-dimetiltriptamina, N, N-dietiltriptamina, N, N-dipropiltriptamina y 5-metoxi-N, N-diisopropiltriptamina.<sup>57,112</sup>

### 3.5.2. Generación de bibliotecas espectrales y bases de datos compuestas

Las bibliotecas espectrales estandarizadas son críticas para el análisis e identificación de compuestos conocidos y desconocidos presentes en una muestra. Si bien existen amplias bibliotecas disponibles para datos espectrales GC-MS, LC-MS y LC-MS / MS, son más limitadas en la detección de derivados de triptaminas, puesto que suelen tener números limitados de NSP incluidos.<sup>117</sup>

Recientemente ha habido intentos de incluir más NSP en bibliotecas espectrales, se enfocaron a la implementación de bibliotecas de datos de sustancias de diseño basado en CL/CG-MS y análisis de HPLC-fotodiodo (HPLC-PDA), como el estudio de Takahashi y colaboradores (**en tabla 27**), que generaron una biblioteca que consiste en 104 derivados de sustancias psicoactivas, se incluyeron 26 triptaminas, así como el análisis de 205 productos comerciales disponibles de los cuales se confirmó la detección de derivados de triptamina en 72 casos.<sup>118</sup>

Del mismo modo las bases de datos compuesta permiten mejorar aún más el potencial de detección del LC-QTOF-MS. Esta base de datos contiene información química y estructural para compuestos y metabolitos de NSP que pueden usarse

para ayudar a identificar las incógnitas en una exploración de masa completa.<sup>117</sup>

De tal manera, que se cuenta actualmente con parámetros de CL/CG-EM, datos cromatográficos y espectrométricos como tiempos de retención, principales iones, etcétera; para las siguientes triptaminas en diferentes tipos de muestras (**tabla 29**), estos datos pueden encontrarse en su respectiva referencia de las tablas 27,28:

<b>Triptaminas no sustituidas</b>	<b>Triptaminas 4-Sustituidas</b>	<b>Triptaminas 5-Sustituidas</b>	<b>Otras sustancias relacionadas</b>
<b>AMT</b>	4-AcO-DiPT	5-HT	Harmalina (IMAO)
<b>AET</b>	4-AcO-MiPT	5-MeO-AMT	Harmina (IMAO)
<b>DALT</b>	4-OH-DiPT	5-MeO-DALT	2-feniltriptamina
<b>DBT</b>	4-OH-DMT	5-MeO-DET	5,6-MeO-DALT
<b>DET</b>	4-OH-DPT	5-MeO-DIPT	6-MeO-tript.
<b>DIBT</b>	4-OH-MET	5-MeO-DMT	7-Me-DALT
<b>DiPT</b>	4-OH-MiPT	5-MeO-DPT	7-Et-DALT
<b>DMT</b>	4-OH-triptamina	5-MeO-EiPT	Metilona
<b>DPT</b>	4-PO-DMT	5-MeO-MiPT	
<b>MiPT</b>		5-MeO-NMT	
<b>NiPT</b>		5-MeO-tript.	
<b>NMT</b>		5-MeO-2-Me-tript.	
		5-OH-DiPT	
		5-OH-DMT	
		5-OH-tript.	
		5-BnO-triptamina	
		5-EtO-DALT	

*Tabla 29 Derivados de triptamina que se han analizado e identificado en métodos de detección validados hasta el 2017. Elaboración propia. Fuentes: referencia de las tablas 27 y 28.*

### 3.5.3. Procedimiento estandarizado de identificación de derivados sintéticos de triptaminas

La necesidad del desarrollo y la aplicación de métodos de detección surge del renovado interés en los estudios clínicos en humanos y también de una mayor disponibilidad de triptaminas en el mercado. Sin embargo, no se ha establecido un método estandarizado para la detección de derivados de triptamina.<sup>112</sup>

La UNODC como organismo internacional ha ofrecido métodos recomendados para detección y análisis de triptaminas, ha desarrollado un manual de “Métodos para el ensayo inmediato de drogas de uso indebido” cuyo objetivo es seleccionar y sugerir

los mejores métodos disponibles para efectuar análisis preliminares. Ofrece asistencia práctica a los organismos y los laboratorios forenses. Menciona directrices generales sobre las maneras más sencillas de tomar muestras, una indicación sobre cómo aplicar los diversos métodos de análisis, pautas para la interpretación de resultados, una selección de análisis químicos para la identificación sobre el terreno de las sustancias de abuso fiscalizadas más frecuentemente decomisadas y ensayos que solo son adecuados para el estudio en laboratorio.<sup>119,120</sup>

Sin embargo, como métodos recomendados únicamente se encuentra “Detección y Análisis de Psilocina” y en el manual solo menciona pruebas relacionadas con triptamina, “la lisérgida con la prueba de Ehrlich”, prueba colorimétrica que evidencia la posible presencia de LSD por la aparición de un color violeta, y “Psilocibina con la prueba de Marquis”, donde se evidencia la presencia de psilocibina por la aparición de coloración naranja en la muestra, y “Prueba de Elrich” evidenciando la presencia de psilocina por la aparición de color violeta.<sup>119,120</sup>

De manera general la “Detección y análisis de psilocina” consiste en las siguientes etapas: Describe la preparación de muestras en orina y en sangre, las recomendaciones durante su preparación, el proceso para realizar el análisis de las muestras mediante el método de Cromatografía de gases acoplado a masas (GC-MS) para la determinación de psilocina es plasma u orina, y el proceso para realizar el análisis de las muestras mediante el método de Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC-ECD) para la determinación de psilocina es plasma u orina.<sup>119</sup>



## 4. DISCUSIÓN

Los datos mostrados en esta revisión demuestran que los derivados sintéticos de triptaminas, como grupo de NSP, a pesar de que tienen poco tiempo de aparición, están presentes en el mercado actual de las sustancias de abuso, han presentado una mayor incidencia de consumo y han provocado la necesidad de implementación de medidas legales innovadoras como han informado la **UNODC (2017)** y **EMCDDA (2016)** en sus reportes correspondientes. Este aumento en su consumo representa un gran desafío para diversas ramas, como los toxicólogos forenses, el equipo médico de los departamentos de emergencia, las diversas instituciones legales, y los responsables políticos de las diversas naciones en donde está presente este fenómeno. Como se ha comentado a lo largo de esta revisión, el surgimiento de estas sustancias de abuso no es algo nuevo, desde tiempo atrás se han usado derivados de triptaminas naturales por motivos ceremoniales y religiosos, como la psilocibina (“hongos mágicos”) y DMT (“bebida Ayahuasca”). Sin embargo, su incremento alarmante como sustancia de abuso está relacionado a nuevos derivados de origen sintético, debido a que presentan ciertas ventajas a comparación de las sustancias de abuso alucinógenas tradicionales como el LSD, entre estas se destacan su efecto farmacológico similar, su bajo costo de adquisición y los vacíos legales al no estar comprendidas en la legislación actual. Estas características de los derivados sintéticos de las triptaminas han hecho que los usuarios poco a poco estén reemplazando a las sustancias alucinógenas tradicionales.

Debido a su carácter de sustancias novedosas, se tiene poca información química, toxicológica y analítica. Junto con su creciente comercialización y consumo se han incrementado de manera gradual los reportes de casos de intoxicación y muertes relacionados a su uso recreativo, dado que los usuarios desconocen las consecuencias de consumir estos compuestos sintéticos, como sus efectos adversos inesperados, y a veces fatales. Del mismo modo, los especialistas de departamento de emergencias en hospitales y toxicólogos forenses carecen de la información pertinente para tratar estos casos, no tienen un protocolo determinado para dar un tratamiento adecuado y eficaz, considerándose toda esta situación

como un riesgo potencial a la salud pública.

Desde el ámbito legal, la legislación actual presenta ciertas deficiencias en específico con los derivados de triptamina, a nivel internacional, con respecto a la **UNODC 2017** y **JIFE 2017** a pesar de tener información relevante de otros grupos de NSP, con respecto al grupo de derivados sintéticos de triptamina se brinda la información mínima en sus reportes anuales, a su vez destaca que en varios países la legislación antidrogas es la más utilizada, enfocada en someter provisionalmente las sustancias a fiscalización hasta obtener más información de riesgos y uso, provocando que el proceso de incorporación de una sustancia a esa legislación sea tardado, porque a pesar de que son del mismo grupo químico de triptaminas simples, se regula de manera individual. Lo anterior, demuestra la falta de respuesta eficiente de los organismos políticos y legales. El hecho más alarmante es que solo se contempla los derivados hasta 2017, se ha demostrado en los últimos años que la cantidad de nuevos derivados que salen al mercado cada año es mayor, de tal modo que se requiere una mayor velocidad para su regulación.

Por lo tanto, para los profesionales e instituciones relacionados con la regulación de sustancias en cada nación, es importante conocer el estado legal actual de los derivados sintéticos de triptaminas así como de las triptaminas tradicionales a nivel internacional y nacional con el fin de tener un panorama general, el porcentaje que sigue sin fiscalizar, y poder proponer una legislación adecuada que abarque casi en su totalidad este grupo de NSP, a su vez encontrar los posibles vacíos legales al presentarse derivados de triptaminas novedosos que no se encuentran en la legislación propuesta, es decir, regular análogos que aún no se han comercializado. Del mismo modo, se aplica para la situación en México, debido a que su regulación es complicada y a su vez está desactualizada.

En la cultura actual, se ha presentado en diversos medios el hecho de que el uso recreativo de sustancias alucinógenas se ha promovido entre la población, haciendo referencia a derivados de triptamina como el consumo de hongos *Psilocybe spp* y de bufotenina o 5-OH-DMT. Como informan **Cakic y colaboradores** “*los usuarios consumen estos derivados por sus beneficios psicoterapéuticos*” (efectos

deseados), destacando que es conocido su uso como alucinógenos en la población general, sin embargo, es requerido que se concientice de los riesgos de su consumo y de acciones a tomar en caso de una intoxicación.

En estos últimos años **(2000-2017)** se ha tenido un importante crecimiento con respecto al conocimiento sobre propiedades químicas, toxicológicas y analíticas de los derivados sintéticos de triptamina, como son la caracterización química de los derivados de triptamina, los factores toxicocinéticos importantes en el consumo de triptaminas, sus principales efectos tanto deseados por los usuarios, como efectos no deseados y fatales, tanto a corto plazo como de uso crónico, las interacciones principales de triptaminas al coadministrarse con otros principios activos, las características relevantes durante un caso de intoxicación aguda y crónica, así como sus respectivos tratamientos adecuados, el desarrollo de técnicas analíticas validadas adecuadas para su detección en diferentes matrices tanto en clínica como en el ámbito forense.

La información de sus características químicas se conoce parcialmente dado que comparten características estructurales con diversos compuestos de interés biológico, químico, farmacológico, como es la serotonina (5-HT), la melatonina, entre otros. Debido a esta homología en su estructura es posible predecir el efecto de estos nuevos derivados, comparándolos con sus análogos previos cuyas características farmacológicas son más conocidas, y a su vez, el conocimiento de la relación estructura actividad de los derivados de triptamina como triptaminas simples, permite determinar características en compuestos nuevos. Sin embargo, parte de estas modificaciones de la estructura del núcleo de la molécula de triptamina, pueden dar origen a propiedades químicas diferentes, por lo cual es importante complementar la información para un determinado derivado de triptamina novedoso mediante estudios en específico. A pesar de que estos derivados de triptamina tengan una estructura similar a compuestos conocidos y regulados como algunas triptaminas naturales, resulta complicado tener un control o monitoreo debido a las constantes modificaciones en su estructura, eludiendo la legislación vigente, identificados por los usuarios como una alternativa legal.

Los derivados de triptamina presentan diferentes vías de síntesis, de las cuales algunos productos intermediarios, principalmente 5-MeO-indoles, son susceptibles de sufrir reacciones paralelas, generando productos secundarios que pueden contaminar al producto de interés, de los cuales se desconoce si pueden provocar una interacción con la farmacología de los derivados de triptamina, como puede ser una disminución de los efectos o una potenciación de los efectos que pueden desencadenar una intoxicación. Por lo tanto, es relevante considerar estos productos secundarios dentro del análisis de estos derivados por los riesgos antes mencionados.

El estudio de las propiedades toxicocinéticas de las triptaminas, ha permitido dilucidar datos relevantes de estos compuestos, proporcionando información actualizada disponible de gran utilidad en cuanto a metabolismo, absorción, distribución y excreción que comparten por su parecido estructural ciertos grupos de triptaminas entre si (No sustituidas, 4-sustituidas y 5 -sustituidas), debido que en estas fases dependen de factores como la composición química de los compuestos, de tal manera que brinda datos como un metabolismo general para las triptaminas aplicable a los principales derivados sintéticos de triptaminas de mayor incidencia. Estos estudios proporcionan datos que pueden ayudar en hospitales y laboratorios forenses para poder llevar a cabo los tratamientos adecuados para intoxicaciones relacionados con determinados derivados de triptamina, sin embargo, hace falta profundizar en estos estudios, dado que a pesar de que se tiene información general de estos derivados de acuerdo a su clasificación estructural; como triptaminas simples no sustituidas en el anillo, 4-Sustituidas y 5-Sustituidas y sus respectivos modelos representativos (DMT, psilocibina-psilocina y 5-OH-DMT – bufotenina, respectivamente); dentro de cada grupo de triptaminas simples hay excepciones como el caso del AMT que llega a presentar una mayor duración de efectos y mayor biodisponibilidad a comparación de DMT, siendo ambos pertenecientes al grupo de triptaminas simples no sustituidas. También es recomendado, estar actualizando los datos toxicocinéticos, como dosis de consumo y vía de administración, dado que son obtenidos la mayoría por parte de reportes de usuario, generando datos que pueden ser no representativos para la caracterización de los derivados de

triptaminas en la población en general.

En cuanto a las propiedades farmacodinámicas, se ha determinado los receptores principales donde ejercen su acción los derivados de triptaminas, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1A</sub>, causando efectos en la percepción auditiva, visual y sensorial, cambios en el comportamiento y estado de ánimo de manera general, sin embargo, también se ha descubierto que presentan interacciones con transportadores, inhibiendo la recaptura de neurotransmisores o induciendo su liberación, lo que puede justificar el resto de efectos secundarios. Además, los estudios actuales, han permitido conocer de manera específica la relación del consumo de IMAO con ciertos derivados de triptamina, que no solo influyen en su toxicocinética, también en su toxicodinámica, potencializando sus efectos y en algunos casos provocar intoxicación.

Es importante seguir estudiando los perfiles de interacción con receptores tanto *in vitro* como *in vivo* de nuevos derivados de triptamina, debido a que los pequeños cambios estructurales en las moléculas novedosas pueden alterar su farmacología, difiriendo en propiedades como afinidad, potencia y eficacia en receptores, o presenten nuevos receptores diana. Como caso representativo el AMT ha presentado características estimulantes además de alucinógenas, difiriendo con sus análogos del mismo grupo como DMT, DPT, DiPT, DALT, así como el DMT no solo es afín a receptores serotoninérgico. Al continuar con estos estudios como mediante la evaluación de los perfiles de interacción de receptor de los nuevos derivados de triptaminas, su activación en el principal receptor de efectos alucinógenos 5-HT<sub>2A</sub> y en otros receptores de monoaminas en humanos, y comparándolos con los derivados ya conocidos, se podría predecir sus efectos y riesgos potenciales.

Actualmente se conocen de manera general que los efectos psicoactivos de los derivados de triptaminas, a pesar de ser de corta duración, presentan un bajo riesgo de dependencia y de tolerancia. Sin embargo, en consumo crónico en animales se ha encontrado que efectos cardiovasculares y endocrino si presentan tolerancia, hay evidencia de que pueden provocar neurotoxicidad serotoninérgica. Por lo cual se requiere de más estudios para determinar cómo afectara al usuario su consumo

crónico.

En general, en casos de intoxicación y muerte relacionados al uso recreativo de derivados de triptamina se hace importante destacar que en algunos no solo se asocia a dosis altas, vía de administración incorrecta o si se administró con otro principio activo que puede tener interacciones no conocidas. Dado que ejercen un efecto potente, puede desencadenar comportamientos u efectos que pongan en riesgo la vida del usuario. También el hecho de que las pruebas de rutina para detección de sustancias de abuso no son útiles para la detección de estos derivados, puesto que puede resultar negativa, derivan en un diagnóstico erróneo, una terapia ineficiente y por último una evaluación limitada del caso, que puede agravar la situación. Por lo tanto, como menciona **Tittarelli**, *“es importante organizar y homologar la información relacionada con estas sustancias para proporcionar una herramienta a los especialistas que enfrentan este tipo de amenazas para la salud pública”*.

Considerando lo anterior, como menciona **Jovel**, *“por su rápida aparición y comercialización de nuevos derivados de triptamina, es imperativo que los encargados de hacer cumplir la ley y los evaluadores forense estén al tanto de las últimas sustancias de abuso y de sus características clínicas”*. De esta manera tanto los profesionales de la salud, toxicólogos forenses y químicos clínicos, al considerar estas nuevas tendencias de consumo en su entorno, podrán evaluar y tratar de manera más eficiente casos de intoxicación y reducir los casos de muerte al mínimo.

Es gratificante que, en estos últimos años, se ha dado un avance en cuanto a tratamientos de intoxicación, ya que consideran los principales síntomas de intoxicación de triptaminas, y que hay alternativas farmacológicas para disminuir los riesgos en el paciente de tal manera que se asegura la recuperación disminuyendo posibles efectos colaterales. Sin embargo, en ciertos puntos del tratamiento, es inespecífico, puesto que se aplica para cualquier alucinógeno serotoninérgico, y como se mencionó algunos derivados de triptamina pueden presentar efectos no previstos, por lo cual se recomienda el actualizar e ir cercando el tratamiento de tal manera que sea específico para derivados de triptamina.

Se han desarrollado diversos métodos de detección para triptaminas sintéticas en específico, en conjunto con otras NSP, y para mezclas de derivados de triptamina, lo cual permite su identificación con fines forenses y toxicológicos por métodos analíticos selectivos, sensibles y de alto rendimiento para monitorear estas NSP tanto en productos comercializados como en matrices biológicas. Sin embargo, los métodos analíticos deben adaptarse continuamente a los desarrollos en el mercado de las sustancias de abuso. Esto último se puede asegurar que está ocurriendo, hay innovación en el área de análisis de NSP, se desarrollan métodos con matrices novedosas como cabello, fluido salival y manchas de sangre seca, que ofrecen ventajas que las matrices tradicionales no poseen o son deficientes. También ha aumentado el número de estándares disponibles para derivados de triptaminas, mediante la elaboración de bibliotecas de referencia que se han desarrollado últimamente. Un área de oportunidad en el desarrollo de métodos de identificación es que por parte de organismos internacionales se brinde un método estandarizado para derivados de triptamina, con el cual se podrían homologar estudios y datos para una caracterización mucho más eficiente y representativa de derivados sintéticos de triptaminas novedosos. De tal manera que tenga la mayor aplicación posible en diversos casos, muestras, productos donde estén involucradas.

Esto es importante porque para NSP necesita tanto el médico como el toxicólogo forense saber lo que significan los datos toxicológicos para poder determinar qué efectos podrían esperarse. Tendrían que realizar una búsqueda en la literatura para determinar si se informó previamente estos datos de este compuesto antes de que se pueda realizar la interpretación, invirtiendo tiempo valioso que es reducido en casos de intoxicación y muerte, a comparación de tener datos disponibles, confiables y actualizados.

De igual manera, se ha determinado que algunas triptaminas principalmente DMT ha demostrado ser de importancia como sustancia endógena, por lo tanto es importante el estudio de derivados de triptamina endógenos, dado que pueden afectar la detección de otros xenobióticos derivados de triptamina, como se describe en un estudio en modelo animal de **Dolengevich y colaboradores**, donde después de la eliminación completa de una dosis de DMT de la sangre, la DMT todavía está

presente en el SNC, implicando que se está produciendo DMT en el SNC, provocando una lectura errónea del analito a estudiar.

Por otro lado, aunque presentan un riesgo a la salud, los derivados de triptamina han mostrado tener aplicaciones terapéuticas: como medicamento antimigrañoso “Sumatriptan” de la familia de las triptaminas (**Araujo**), en tratamientos de adicciones (**Bogenschutz 2016**), tratamientos de trastornos del SNC (**Davidson 2016**), como agentes de contraste en las resonancia magnética clínica (**Rastogi 2017**), como reactivos en estudios de investigación (**Chan y Sue-Ming 2017**), como productos para desarrollo de tinciones (**Lynch 2015**), como compuestos que pueden activar el P53 en cáncer (**Olaf Merkel 2017**), como posibles compuestos de actividad antiviral (**Musella 2016**), entre otros. De tal manera que los derivados de triptamina han fungido de manera importante en otras investigaciones y han presentado diversas aplicaciones o usos de las mismas, presentando así una dualidad entre su riesgo potencial como sustancia de abuso, y como su uso en investigaciones y aplicaciones, por lo cual se recomienda no tener una regulación estricta y tajante, en cambio dando a conocer la información actual de estos NSP a los organismos jurídicos y legislativos, generar una fiscalización adecuada a sus aplicaciones, así como la difusión de su información relevante farmacológica y química para el resto de la comunidad científica, dado que para estudios de investigación con estos compuestos es necesario que sean adquiribles por la comunidad científica para fines de investigación sin presentar problemas con la jurisdicción relacionada. Permitiendo a corto o largo plazo el poder ir desarrollando nuevas aplicaciones de estos derivados tanto en el ámbito de investigación como en su posible uso terapéutico. También destacar el impacto de datos farmacológicos relevantes que puedan ser útiles para el público en general, al tener información abierta disponible se puede fomentar la cultura de prevención de adicciones, con el objetivo de disminuir la incidencia de casos de intoxicación y muerte asociados.

Finalmente, este trabajo, como una revisión sistematizada de la literatura vigente sobre características químicas, farmacológicas y toxicológicas de los derivados sintéticos de triptamina contribuye a la creciente necesidad de obtener información actualizada de interés forense, brindando información útil para profesionales de la



salud y del ámbito forense, como son datos sobre el surgimiento de estas sustancias de abuso, su clasificación actual, los derivados más representativos y de mayor incidencia, lo último en características toxicológicas, estudios *in vivo* e *in vitro*, reportes de casos de intoxicación y muerte relacionadas al consumo de derivados de triptamina, así como los últimos avances en técnicas de detección e identificación de estas nuevas sustancias psicoactivas en diversas matrices. Esperando que esta recopilación de información sobre este grupo de NSP pueda ser de utilidad en la investigación científica que hay hasta el momento, creando conciencia en la comunidad científica de la necesidad de realizar más estudios relacionados. Debido a que aún hay mucho por investigar sobre las triptaminas alucinógenas.

## 5. CONCLUSIONES

Los derivados de triptamina como NSP, son un problema de salud pública que requiere de una actualización constante, sin embargo, ya se cuenta con información relevante para poder responder a esta problemática, e incluso puede ser útil para el desarrollo de una regulación más adecuada.

La elaboración de este trabajo, ha llevado una revisión sistematizada y homologación del estado de arte vigente de las características químicas, farmacológicas y toxicológicas de estas nuevas sustancias psicoactivas, brindando un panorama general de este fenómeno, con lo cual se identificó las áreas de crecimiento en el ámbito legal, farmacológico, toxicológico y de investigación, así como la información relevante de utilidad para el profesional de la salud, el toxicólogo forense y el público general.

Esta información sirve a diferentes niveles para los profesionales de la Salud, podrán tener un mejor diagnóstico, y su vez proporcionar un tratamiento adecuado a los pacientes con intoxicación de este tipo de sustancias, en el ámbito forense puede desarrollar, implementar o mejorar métodos validados de análisis para la detección y técnicas para el estudio de estas NSP, y al público en general para educar y concientizar a la población sobre los riesgos asociados a su consumo.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jelsma, A. & Armenta, A. Las convenciones de drogas de la ONU | Transnational Institute. *Ideas en Mov.* 30 (2017).
2. UNODC. *Consecuencias En Materia De Políticas y Conclusiones. Informe Mundial sobre las Drogas 2017* (2017).
3. EMCDDA. *Informe Europeo sobre Drogas: Tendencias y Novedades.* EMCDDA (2014). doi:10.2810/32415
4. UNODC. *Nuevas Sustancias Psicoativas.* (2017).
5. UNODC. *El Programa Global SMART: Una respuesta estratégica al problema de las drogas sintéticas. SMART 2008* (2008).
6. UNODC. Post-UNGASS 2016: NSP tendencias, desafíos y recomendaciones. *Glob. SMART Updat.* **16**, 3 y 5 (2016).
7. UNODC. 'Market Analysis of Synthetic Drugs: Amphetamine-type stimulants, new psicoactive substances'. *World Drug Rep. 2017* (2017).
8. UNODC. *Global SMART Sección especial: Respuestas jurídicas a las NSP: múltiples enfoques aplicables a un problema complejo. Global SMART update 2015* **14**, (2015).
9. UNODC. Categorías de las NSP en el Mercado. *UNODC 2* (2014).
10. CICAD, Organización de los Estados Americanos & Secretaría de Seguridad Multidimensional. *Informe del Uso de Drogas en las Américas 2015.* (2015).
11. UNODC. What are NPS? *Asesoramiento de alerta temprana de UNODC sobre NSP* (2018). Available at: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>.
12. EMCDDA. *Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. EUROPOL* (2016). doi:ISSN 1977-7841

13. ACMD. *ACDM Advice on Definition of Scope for the 'Psychoactive Substances Bill'*. (2015).
14. INCB. International Narcotics Control Board: Psychotropics - Green List. (2018). Available at: <https://www.incb.org/incb/en/psychotropics/green-list.html>. (Accessed: 21st March 2018)
15. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. *Lista de Sustancias Psicotrópicas sometidas a fiscalización internacional. Lista Verde* (2017).
16. Einosuke, T., E. al. 'Una intoxicación fatal con 5-metoxi-N, N-diisopropiltriptamina, Foxy'. *Forensic Sci. Int.* **163**, 4 (2006).
17. Sklerov, J., E. al. 'Una intoxicación fatal después de la ingestión de 5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina en una preparación de ayahuasca'. *J. Anal. Toxicol.* **29.8**, 41 (2005).
18. COFEPRIS. Ley General de Salud. *Diario Oficial de la Federación* 268 (2016). Available at: <http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Documents/Leyes/lgs.pdf>. (Accessed: 21st March 2018)
19. Mexicanos, C. G. de los E. U. DECRETO por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud y del Código Penal Federal. *DOF - Diario Oficial de la Federación* (2017). Available at: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5487335&fecha=19/06/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5487335&fecha=19/06/2017). (Accessed: 8th March 2018)
20. JIFE. *Capítulo III. Análisis de la Situación mundial: América del Norte. Informe 2016* (2016).
21. CONADIC. *Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco, ENCODAT 2016-2017*. (2017).
22. NIDA. *Alucinógenos y drogas disociativas*. (2013).

23. NIDA. Efectos de las drogas sobre la neurotransmisión. *NIH... Transformación de Descubrimientos en Salud 2* (2018). Available at: <https://www.drugabuse.gov/es/news-events/nida-notes/2017/08/efectos-de-las-drogas-sobre-la-neurotransmision>. (Accessed: 8th March 2018)
24. European Molecular Biology Laboratory (EMBL). ChEMBL Database. (2018). Available at: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/db/>. (Accessed: 21st May 2018)
25. National Center for Biotechnology Information. PubCHEM. (2017). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. (Accessed: 21st May 2018)
26. Cunningham, N. Hallucinogenic plants of abuse. *Emerg Med Australas* **20**, 167–174 (2008).
27. Ujváry István. Psychoactive natural products: overview of recent developments. *Ann Ist Super Sanità* **50**, 12–27 (2014).
28. Barker, S. A., McIlhenny, E. H. & Strassman, R. A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010. *Drug Test. Anal.* **4**, 617–635 (2012).
29. Cakic, V., Potkonyak, J. & Marshall, A. Dimethyltryptamine (DMT): subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug Alcohol Depend.* **111**, 30–7 (2010).
30. EMCDDA. Hallucinogenic mushroom drug profile. *Drug Profiles* (2017). Available at: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mushrooms>. (Accessed: 24th April 2018)
31. Sanders, B., Lankenau, S. E., Bloom, J. J. & Hathazi, D. “Research Chemicals”: Tryptamine and Phenethylamine Use Among High-Risk Youth. *Subst. Use Misuse* **43**, 389–402 (2008).
32. Smith, D. E., Raswyck, G. E. & Dickerson Davidson, L. From Hofmann to the Haight Ashbury, and into the Future: The Past and Potential of Lysergic Acid

- Diethylamide. *J. Psychoactive Drugs* **46**, 3–10 (2014).
33. Hagenbach, D. & L, W. *Mystic chemist: the life of Albert Hofmann and his discovery of LSD*. (2011).
  34. Nichols, D. E. Serotonin, and the Past and Future of LSD. *MAPS Bull Spec. Ed.* **23**, 20–23 (2013).
  35. Palamar, J. J., Martins, S. S., Su, M. K. & Ompad, D. C. Self-reported use of novel psychoactive substances in a US nationally representative survey: Prevalence, correlates, and a call for new survey methods to prevent underreporting. *Drug Alcohol Depend.* **156**, 112–119 (2015).
  36. Winstock, A. R., Kaar, S. & Borschmann, R. Dimethyltryptamine (DMT): Prevalence, user characteristics and abuse liability in a large global sample. *J. Psychopharmacol.* **28**, 49–54 (2014).
  37. Matthews, A. *et al.* I like the old stuff better than the new stuff? Subjective experiences of new psychoactive substances. (2017).  
doi:10.1016/j.drugpo.2016.11.004
  38. Ferris, J. A. & Winstock, A. R. Safer scoring? Cryptomarkets, social supply and drug market violence. *Int. J. Drug Policy* **35**, 24–31 (2016).
  39. Nurmi, J., Kaskela, T., Perälä, J. & Oksanen, A. Seller's reputation and capacity on the illicit drug markets: 11-month study on the Finnish version of the Silk Road. *Drug Alcohol Depend.* **178**, 201–207 (2017).
  40. Soussan, C. & Kjellgren, A. The users of Novel Psychoactive Substances: Online survey about their characteristics, attitudes and motivations. *Int. J. Drug Policy* **32**, 77–84 (2016).
  41. Van Hout, M. C. & Hearne, E. New psychoactive substances (NPS) on cryptomarket fora: An exploratory study of characteristics of forum activity between NPS buyers and vendors. *Int. J. Drug Policy* **40**, 102–110 (2017).

42. Musselman, M. E. & Hampton, J. P. "Not for Human Consumption": A Review of Emerging Designer Drugs. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **34**, 745–757 (2014).
43. Patagonia Diario. Incautación de LSD y DMT en Puerto Natales – patagoniad.com. *Patagoniad* (2018). Available at: <http://patagoniad.com/2018/04/08/incautacion-de-lcd-y-dmt-en-puerto-natales/>. (Accessed: 16th May 2018)
44. Fabregat-Safont, D. *et al.* Proposal of 5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine consumption biomarkers through identification of in vivo metabolites from mice. *J. Chromatogr. A* **1508**, 95–105 (2017).
45. EuroChems. N, N-Dipropyltryptamine (DPT) Online EU. *EuroChems* (2017). Available at: <https://eurochems.net/es/dpt-hydrochloride.html>. (Accessed: 16th May 2018)
46. Maidan Chemicals Ltd. 4-Aco-Dmt en Poltava Ucrania por Maidan Chemicals Ltd | ID - 1761407. *Maidan Chemicals* (2017). Available at: <https://www.exportersindia.com/maidan-chemicals-ltd/4-aco-dmt-poltava-ukraine-1761407.htm>. (Accessed: 16th May 2018)
47. Usuario 'Espinass tiene rosas'. The Big & Dandy 4-AcO-DMT Thread - Acto Tres [Archivo] - Página 17 - Bluelight. *Blue Light* (2018). Available at: <http://www.bluelight.org/vb/archive/index.php/t-529570-p-17.html>.
48. Usuario: danmooj1. 2C-E. Available at: <http://www.teamliquid.net/blogs/437498-2c-e>. (Accessed: 16th May 2018)
49. Gibbons, S. 'Legal Highs' – novel and emerging psychoactive drugs: a chemical overview for the toxicologist. *Clin. Toxicol.* **50**, 15–24 (2012).
50. Shulgin, A. & Shulgin, A. *TiHKAL-Tryptamines i Have Known And Loved: The Continuation*. (isomer design, 1997). doi:38503252

51. Drug Enforcement Administration DoJ. Schedules of controlled substances: placement of alpha-methyltryptamine and 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine into Schedule I of the Controlled Substances. *Act. Final rule* (2004). doi:69(188):58950–58953
52. Corkery, J. M., Durkin, E., Elliott, S., Schifano, F. & Ghodse, A. H. The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (N,N-diallyl-5-methoxytryptamine): A brief review. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **39**, 259–262 (2012).
53. Jovel, A., Felthous, A. & Bhattacharyya, A. Delirium Due to Intoxication from the Novel Synthetic Tryptamine 5-MeO-DALT. *J. Forensic Sci.* **59**, 844–846 (2014).
54. Pennanen, P. & De Melbourne, M. The vault of Erowid- Tryptamine FAQ. *Tryptamines Frequently Asked Questions* (2014). Available at: [https://www.erowid.org/psychoactives/faqs/faqs\\_tryptamine.shtml](https://www.erowid.org/psychoactives/faqs/faqs_tryptamine.shtml).
55. Corkery, J. M., Durkin, E., Elliott, S., Schifano, F. & Ghodse, A. H. The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (N,N-diallyl-5-methoxytryptamine): A brief review. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **39**, 259–262 (2012).
56. Greene, S. L. Chapter 15. Tryptamines. *Nov. Psicoactive Subst.* (2013). doi:10.1016/B978-0-12-415816-0.00015-8
57. Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F. & Romolo, F. S. Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Curr. Neuropharmacol.* **13**, 26–46 (2015).
58. Hill, S. L. & Thomas, S. H. L. Clinical toxicology of newer recreational drugs. *Clin. Toxicol.* **49**, 705–719 (2011).
59. Araújo, A. M., Carvalho, F., Bastos, M. de L., Guedes de Pinho, P. & Carvalho, M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review.

*Arch. Toxicol.* **89**, 1151–1173 (2015).

60. Liechti, M. Novel psychoactive substances (designer drugs): overview and pharmacology of modulators of monoamine signaling. *Swiss Med. Wkly.* **145**, w14043 (2015).
61. Colectivo Energy control. Clasificación de Compuestos Químicos - Triptaminas. *Energy control* (2017). Available at: <https://energycontrol.org/infodrogas/otras/rcs-legal-highs-nuevas-sustancias-de-sintesis/articulos-generales/378-clasificacion-de-los-research-chemiclas.html?start=5>. (Accessed: 19th June 2018)
62. Brandt, S. D., Freeman, S., McGagh, P., Abdul-Halim, N. & Alder, J. F. An analytical perspective on favoured synthetic routes to the psychoactive tryptamines. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **36**, 675–691 (2004).
63. Dolengevich Segal, H., Gómez-Arnau Ramírez, J., Rodríguez Salgado, B., Rabito Alcón, M. F. & Correas, J. Panorama actual en el uso de drogas emergentes. *Heal. Addict. salud y Drog.* **14**, 47–58 (2014).
64. Sukhorukov, A. Y., Sukhanova, A. A. & Zlotin, S. G. Stereoselective reactions of nitro compounds in the synthesis of natural compound analogs and active pharmaceutical ingredients. *Tetrahedron* **72**, 6191–6281 (2016).
65. René, O. & Fauber, B. P. Syntheses of 4-, 5-, 6-, and 7-substituted tryptamine derivatives and the use of a bromine atom as a protecting group. *Tetrahedron Lett.* **55**, 830–833 (2014).
66. Hong, S.-S., Young, R. & Glennon, R. A. Discriminative stimulus properties of  $\alpha$ -ethyltryptamine optical isomers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **70**, 311–316 (2001).
67. Fantegrossi, W. E., Murnane, K. S. & Reissig, C. J. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem. Pharmacol.* **75**, 17–33 (2008).



68. Nichols, D. E. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* **101**, 131–181 (2004).
69. Dolengevich Segal, H. *et al.* An approach to the new psychoactive drugs phenomenon. *Heal. Addict. salud y Droq.* **14**, 31–46 (2015).
70. Hill, S. L. & Thomas, S. H. L. Drugs of abuse. *Medicine (Baltimore)*. **44**, 160–169 (2016).
71. Carbonaro, T. M. & Gatch, M. B. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res. Bull.* **126**, 74–88 (2016).
72. Halberstadt, A. L. Behavioral and pharmacokinetic interactions between monoamine oxidase inhibitors and the hallucinogen 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **143**, 1–10 (2016).
73. Dinis-Oliveira, R. J. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab. Rev.* **49**, 84–91 (2017).
74. Tylš, F., Páleníček, T. & Horáček, J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **24**, 342–356 (2014).
75. Shen, H.-W., Jiang, X.-L., Winter, J. C. & Yu, A.-M. Psychedelic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: metabolism, pharmacokinetics, drug interactions, and pharmacological actions. *Curr. Drug Metab.* **11**, 659–66 (2010).
76. Klein, L. M., Cozzi, N. V., Daley, P. F., Brandt, S. D. & Halberstadt, A. L. Receptor binding profiles and behavioral pharmacology of ring-substituted N,N-diallyltryptamine analogs. *Neuropharmacology* (2018).  
doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2018.02.028
77. Riba, J., McIlhenny, E. H., Valle, M., Bouso, J. C. & Barker, S. A. Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug Test. Anal.* **4**, 610–616 (2012).
78. McIlhenny, E. H., Riba, J., Barbanoj, M. J., Strassman, R. & Barker, S. A.

- Methodology for determining major constituents of ayahuasca and their metabolites in blood. *Biomed. Chromatogr.* **26**, n/a-n/a (2011).
79. Riba, J., McIlhenny, E. H., Bouso, J. C. & Barker, S. A. Metabolism and urinary disposition of N,N-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study. *Drug Test. Anal.* **7**, 401–406 (2015).
80. Expert Committee on Drug Dependence. *Alpha- methyltryptamine (AMT)*. (2014).
81. Kanamori, T. *et al.* In vivo metabolism of  $\alpha$  -methyltryptamine in rats: Identification of urinary metabolites. *Xenobiotica* **38**, 1476–1486 (2008).
82. Farré, M., Galindo, L. & Torrens, M. Addiction to Hallucinogens, Dissociatives, Designer Drugs and ‘Legal Highs’. in *Textbook of Addiction Treatment: International Perspectives* 567–596 (Springer, 2015).  
doi:10.1007/978-88-470-5322-9
83. Narimatsu, S. *et al.* Oxidative metabolism of 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (Foxy) by human liver microsomes and recombinant cytochrome P450 enzymes. *Biochem. Pharmacol.* **71**, 1377–1385 (2006).
84. Kamata, T. *et al.* Metabolism of the psychotomimetic tryptamine derivative 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine in humans: identification and quantification of its urinary metabolites. *Drug Metab. Dispos.* **34**, 281–7 (2006).
85. Jiang, X.-L., Shen, H.-W., Mager, D. E. & Schmidt, S. Development of a mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model to characterize the thermoregulatory effects of serotonergic drugs in mice. *Acta Pharm. Sin. B* **6**, 492–503 (2016).
86. Ira Fox, S. Monoaminas y Neurotransmisores. in *Fisiología Humana* 188–190 (Mc Graw Hill, 2011).

87. De Deurwaerdère, P. & Di Giovanni, G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Prog. Neurobiol.* **151**, 175–236 (2017).
88. Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M. & Flower, R. J. 5-hidroxitriptamina. in *Rang and Dale Farmacología* 189–193 (Elsevier, 2008).
89. L. Brunton, L., S. Lazo, J. & L. Parker, K. Funciones fisiológicas de la serotonina. in *Goodman y Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapéutica* (eds. Sanders-Bush, E. & E. Mayer, S.) 298–303 (Mc Graw Hill, 2007).
90. Sellers, E. M., Romach, M. K. & Leiderman, D. B. Studies with psychedelic drugs in human volunteers. *Neuropharmacology* (2017).  
doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2017.11.029
91. Kyzar, E. J., Nichols, C. D., Gainetdinov, R. R., Nichols, D. E. & Kalueff, A. V. Psychedelic Drugs in Biomedicine. *Trends Pharmacol. Sci.* **38**, 992–1005 (2017).
92. Arunotayanun, W. *et al.* An analysis of the synthetic tryptamines AMT and 5-MeO-DALT: Emerging 'Novel Psychoactive Drugs'. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 3411–3415 (2013).
93. Rickli, A., Moning, O. D., Hoener, M. C. & Liechti, M. E. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **26**, 1327–1337 (2016).
94. Wacker, D. *et al.* Crystal Structure of an LSD-Bound Human Serotonin Receptor. *Cell* **168**, 377–389.e12 (2017).
95. Miguel Galicia, J. R. & Santiago Nogué, A. Intoxicaciones por drogas de abuso: sustancias emergentes en el siglo XXI. *Emergencias* **26**, 472–480 (2014).

96. Büttner, A. The neuropathology of drug abuse. *Curr. Opin. Behav. Sci.* **13**, 8–12 (2017).
97. Bogenschutz, M. P. & Johnson, M. W. Classic hallucinogens in the treatment of addictions. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **64**, 250–258 (2016).
98. Halberstadt, A. L. & Geyer, M. A. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology* **61**, 364–381 (2011).
99. Dinger, J., Woods, C., Brandt, S. D., Meyer, M. R. & Maurer, H. H. Cytochrome P450 inhibition potential of new psychoactive substances of the tryptamine class. *Toxicol. Lett.* **241**, 82–94 (2016).
100. Riga, M. S., Lladó-Pelfort, L., Artigas, F. & Celada, P. The serotonin hallucinogen 5-MeO-DMT alters cortico-thalamic activity in freely moving mice: Regionally-selective involvement of 5-HT1A and 5-HT2A receptors. *Neuropharmacology* (2017). doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2017.11.049
101. Wagmann, L., Brandt, S. D., Kavanagh, P. V., Maurer, H. H. & Meyer, M. R. In vitro monoamine oxidase inhibition potential of alpha-methyltryptamine analog new psychoactive substances for assessing possible toxic risks. *Toxicol. Lett.* **272**, 84–93 (2017).
102. Halberstadt, A. L. & Geyer, M. A. Neuropharmacology of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) and Other Hallucinogens. *Biol. Res. Addict.* 625–635 (2013). doi:10.1016/B978-0-12-398335-0.00061-3
103. Noworyta-Sokołowska, K., Kamińska, K. & Gołębiewska, K. P.1.013 Synthetic hallucinogen 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine and its action in the rat brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **26**, S13–S14 (2016).
104. Férec, S. *et al.* Severe serotonergic syndrome after ingestion of  $\alpha$ -methyltryptamine. *Toxicol. Anal. Clin.* **28**, 71–78 (2016).

105. Jovel, A., Felthous, A. & Bhattacharyya, A. Delirium due to intoxication from the novel synthetic tryptamine 5-MeO-DALT. *J. Forensic Sci.* **59**, 844–6 (2014).
106. Jiang, X.-L., Shen, H.-W. & Yu, A.-M. Modification of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine-induced hyperactivity by monoamine oxidase A inhibitor harmaline in mice and the underlying serotonergic mechanisms. *Pharmacol. Reports* **68**, 608–615 (2016).
107. Shimazu, S. & Miklya, I. Pharmacological studies with endogenous enhancer substances:  $\beta$ -phenylethylamine, tryptamine, and their synthetic derivatives. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **28**, 421–427 (2004).
108. Thanacoody, R. Serotonin syndrome. *Medicine (Baltimore)*. **44**, 95–96 (2016).
109. Babu, K., Boyer, E. W., Hernon, C. & Brush, D. E. Emerging Drugs of Abuse. *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* **6**, 81–84 (2005).
110. Graddy, R., Buresh, M. E. & Rastegar, D. A. New and Emerging Illicit Psychoactive Substances. *Med. Clin. North Am.* **102**, 697–714 (2018).
111. Joseph L D’Orazio, M. Hallucinogen Toxicity Treatment & Management. *Medscape* (2018). Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/814848-treatment>. (Accessed: 11th July 2018)
112. Brandt, S. D. & Martins, C. P. B. Analytical methods for psychoactive N,N-dialkylated tryptamines. *TrAC Trends Anal. Chem.* **29**, 858–869 (2010).
113. Lehmann, S., Kieliba, T., Beike, J., Thevis, M. & Mercer-Chalmers-Bender, K. Determination of 74 new psychoactive substances in serum using automated in-line solid-phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* **1064**, 124–138 (2017).

114. Mercolini, L. & Protti, M. Biosampling strategies for emerging drugs of abuse: towards the future of toxicological and forensic analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **130**, 202–219 (2016).
115. Lee, H.-H., Lee, J.-F., Lin, S.-Y. & Chen, B.-H. Simultaneous identification of abused drugs, benzodiazepines, and new psychoactive substances in urine by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Kaohsiung J. Med. Sci.* **32**, 118–127 (2016).
116. Boumba, V. A., Di Rago, M., Peka, M., Drummer, O. H. & Gerostamoulos, D. The analysis of 132 novel psychoactive substances in human hair using a single step extraction by tandem LC/MS. *Forensic Sci. Int.* **279**, 192–202 (2017).
117. Seither, J. Z., Hindle, R., Arroyo-Mora, L. E. & DeCaprio, A. P. Systematic analysis of novel psychoactive substances. I. Development of a compound database and HRMS spectral library. *Forensic Chem.* **9**, 12–20 (2018).
118. Takahashi, M. *et al.* Creation and application of psychoactive designer drugs data library using liquid chromatography with photodiode array spectrophotometry detector and gas chromatography–mass spectrometry. *Talanta* **77**, 1245–1272 (2009).
119. UNODC. Recommended Methods for the Detection and Assay of LSD... (1999).
120. UNODC. Métodos para el ensayo inmediato de drogas de uso indebido. (2006).
121. MedlinePlus. Enciclopedia médica: MedlinePlus en español. *MedlinePlus - Información de Salud de la Biblioteca Nacional de Medicina* (2017). Available at: <https://medlineplus.gov/spanish/encyclopedia.html>. (Accessed: 23rd July 2018)
122. Bruno, J., Montoro, J. B. & Ronsano, M. Principios Básicos de la

Farmacología.

123. Díaz, A. Alteraciones de la percepción. *Prezi* (2014). Available at: <https://prezi.com/qpwerstz1q1/alteraciones-de-la-percepcion/>. (Accessed: 24th July 2018)
124. OMS. *Glosario de términos de alcohol y drogas*. (1994).
125. Schatzberg, A. F. & Nemeroff, C. S. *Tratado de psicofarmacología*. (Elsevier, 2006).
126. Centralx. Células Cromafines - Atlas de Anatomía del Cuerpo Humano -. Available at: <http://www.centralx.es/p/imagen/celulas/celulas-cromafines/>.
127. Hernández L., F. *et al. Fundamentos de Toxicología para Químicos Farmacéuticos Biólogos*. (2017).
128. Cortés, F., Supervisión, B., Elena, D. & Ramírez López, G. Determinación del coeficiente de partición aceite/agua (P) para el ácido acetil salicílico (AAS) y el ácido salicílico (AS).
129. Arribas Arbiol, E. & Gallego Fernández, A. *Aspectos fundamentales del Citocromo P450*. (ADEMAS, 2011).
130. Harris, D. C. & Berenguer Navarro, V. *Análisis químico cuantitativo*. (Reverté, 2007).
131. Muela, A., Martín-López, M. & Navarro, J. F. *Psicofarmacología de las drogas de diseño MDEA y PMA*. (2013).
132. COFEPRIS. *Estupefacientes Psicotropicos y Sustancias Quimicas. Autorización sanitaria* (2016). Available at: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/EstupefacientesPsicotropicosYSustancias-Quimicas.aspx>. (Accessed: 21st March 2018)
133. Secretaría de Salud. *NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016,*

- Instalación y operación de la farmacovigilancia. *DOF - Diario Oficial de la Federación* (2016). Available at: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017).
134. Facultad de Medicina. *PLAN DE ESTUDIOS DE LA LICENCIATURA EN CIENCIA FORENSE*. (2013).
  135. Repetto Kuhn, G. & Repetto Jiménez, M. *Toxicología fundamental*. (Ediciones Díaz de Santos, 2010).
  136. NIDA. Sobre NIDA | Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA). *About NIDA* (2018). Available at: <https://www.drugabuse.gov/about-nida>.
  137. UNODC. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). (2018). Available at: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/es/drogas/jife.html>.
  138. Sociedad Española de Psiquiatría Biológica., M., Manuel Perea, J., Morabet, L. & Francisco Navarro, J. *Psiquiatría biológica : publicación oficial de la Sociedad Espa. ola de Psiquiatría Biológica. Psiquiatría Biológica* (Elsevier).
  139. UNODC. Acerca de UNODC. (2018). Available at: <http://www.unodc.org/unodc/en/about-unodc/index.html>.
  140. Rosa, M. *Los efectos y las consecuencias de las drogas y el alcohol*. (1st Books Library, 2003).
  141. Buxton, L. O. *Dinámica de la absorción, distribución, acción y eliminación de los fármacos*. (Mc Graw Hill, 2006).
  142. Bustos M, M. Núcleo accumbens y el sistema motivacional a cargo del apego. *Rev. Chil. Neuropsiquiatr.* **46**, 207–215 (2008).
  143. Ponce Gesteira, A. Diseño y desarrollo de un programa de farmacogenética en antipsicóticos. 36 (2007).
  144. Tsujikawa, K. *et al.* Analysis of hallucinogenic constituents in Amanita



- mushrooms circulated in Japan. *Forensic Sci. Int.* **164**, 172–178 (2006).
145. Sarwar, M. & McDonald, J. L. A Rapid Extraction and GC/MS Methodology for the Identification of Psilocyn in Mushroom/Chocolate Concoctions. *Microgram J.* **1**, 177–183 (2003).
  146. Shimizu, E. *et al.* Combined intoxication with methylone and 5-MeO-MIPT. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **31**, 288–291 (2007).
  147. Katagi, M., Tsutsumi, H., Miki, A., Nakajima, K. & Tsuchihashi, H. Análisis de tabletas clandestinas de anfetaminas y sus drogas de diseño relacionadas encontradas en Japón reciente. *Japanese J. Forensic Toxicol.* **20**, 303–309 (2002).
  148. Chen, B.-H., Liu, J.-T., Chen, W.-X., Chen, H.-M. & Lin, C.-H. A general approach to the screening and confirmation of tryptamines and phenethylamines by mass spectral fragmentation. *Talanta* **74**, 512–517 (2008).
  149. Michelle M. Zimmerman. The Identification of 5-Methoxy-alpha-methyltryptamine (5-MeO-AMT). *Microgram J.* **1**, 158–162 (2003).
  150. Vorce, S. P. & Sklerov, J. H. A general screening and confirmation approach to the analysis of designer tryptamines and phenethylamines in blood and urine using GC-EI-MS and HPLC-electrospray-MS. *J. Anal. Toxicol.* **28**, 407–10 (2004).
  151. Katagi, M. *et al.* Metabolism and Toxicologic Analysis of Tryptamine-Derived Drugs of Abuse. *Ther. Drug Monit.* **32**, 328–331 (2010).
  152. Takahashi, M. & Nagashima, M. Analysis of Phenethylamines and Tryptamines in Designer Drugs Using Gas Chromatography-mass Spectrometry. *Microgram J.* **3**, 54 (2005).
  153. Rodriguez-Cruz, S. E. *et al.* Analysis and Characterization of Designer

Tryptamines using Electrospray Ionization Mass Spectrometry (ESI-MS).  
*Microgram J.* **3**, 107 (2005).

154. Sklerov, J., Levine, B., Moore, K. A., King, T. & Fowler, D. A fatal intoxication following the ingestion of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in an ayahuasca preparation. *J. Anal. Toxicol.* **29**, 838–41
155. Wang, M.-J., Liu, J.-T., Chen, H.-M., Lin, J.-J. & Lin, C.-H. Comparison of the separation of nine tryptamine standards based on gas chromatography, high performance liquid chromatography and capillary electrophoresis methods. *J. Chromatogr. A* **1181**, 131–136 (2008).
156. Rasanen, I., Kyber, M., Szilvay, I., Rintatalo, J. & Ojanperä, I. Straightforward single-calibrant quantification of seized designer drugs by liquid chromatography-chemiluminescence nitrogen detection. *Forensic Sci. Int.* **237**, 119–25 (2014).
157. Dresen, S., Ambach, L., König, S. & Olfgang Weinmann, W. LC-MS/MS Screening of 64 New Psychoactive Substances Using Dried Blood Spots Dried Blood Spots as an Alternative to Whole Blood. doi:10.1002/dta.1505
158. Odoardi, S., Valentini, V., De Giovanni, N., Pascali, V. L. & Strano-Rossi, S. High-throughput screening for drugs of abuse and pharmaceutical drugs in hair by liquid-chromatography-high resolution mass spectrometry (LC-HRMS). *Microchem. J.* **133**, 302–310 (2017).
159. Kikura-Hanajiri, R., Hayashi, M., Saisho, K. & Goda, Y. Simultaneous determination of nineteen hallucinogenic tryptamines/ $\beta$ -calbolines and phenethylamines using gas chromatography–mass spectrometry and liquid chromatography–electrospray ionisation-mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* **825**, 29–37 (2005).
160. Meyer, M. R., Caspar, A., Brandt, S. D. & Maurer, H. H. A qualitative/quantitative approach for the detection of 37 tryptamine-derived

- designer drugs, 5  $\beta$ -carbolines, ibogaine, and yohimbine in human urine and plasma using standard urine screening and multi-analyte approaches. *Anal. Bioanal. Chem.* **406**, 225–237 (2014).
161. Pichini, S. *et al.* Liquid chromatography–atmospheric pressure ionization electrospray mass spectrometry determination of “hallucinogenic designer drugs” in urine of consumers. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **47**, 335–342 (2008).
162. Ishida, T. *et al.* Sensitive determination of alpha-methyltryptamine (AMT) and 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (5MeO-DIPT) in whole blood and urine using gas chromatography–mass spectrometry. *J. Chromatogr. B* **823**, 47–52 (2005).
163. Huhn, C., Pütz, M., Martin, N., Dahlenburg, R. & Pyell, U. Determination of tryptamine derivatives in illicit synthetic drugs by capillary electrophoresis and ultraviolet laser-induced fluorescence detection. *Electrophoresis* **26**, 2391–2401 (2005).
164. Boland, D. M., Andollo, W., Hime, G. W. & Hearn, W. L. Fatality due to acute alpha-methyltryptamine intoxication. *J. Anal. Toxicol.* **29**, 394–7
165. Tanaka, E., Kamata, T., Katagi, M., Tsuchihashi, H. & Honda, K. A fatal poisoning with 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine, Foxy. *Forensic Sci. Int.* **163**, 152–154 (2006).
166. Taschwer, M., Ebner, E. & Schmid, M. G. Test purchase of new synthetic tryptamines via the Internet: Identity check by GC-MS and separation by HPLC. *J. Appl. Pharm. Sci.* **6**, 028–034 (2016).
167. Gjerde, H. *et al.* Comparison of drugs used by nightclub patrons and criminal offenders in Oslo, Norway. *Forensic Sci. Int.* **265**, 1–5 (2016).
168. Vaiano, F. *et al.* A novel screening method for 64 new psychoactive substances and 5 amphetamines in blood by LC–MS/MS and application to real cases. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **129**, 441–449 (2016).

169. Al-Saffar, Y., Stephanson, N. N. & Beck, O. Multicomponent LC–MS/MS screening method for detection of new psychoactive drugs, legal highs, in urine—Experience from the Swedish population. *J. Chromatogr. B* **930**, 112–120 (2013).
170. Wohlfarth, A., Weinmann, W. & Dresen, S. LC-MS/MS screening method for designer amphetamines, tryptamines, and piperazines in serum. *Anal. Bioanal. Chem.* **396**, 2403–2414 (2010).
171. Nachon-Phanithavong, M. *et al.* New psychoactive substances in a drugged driving population: Preliminary results. *Toxicol. Anal. Clin.* **29**, 41–46 (2017).
172. Helander, A., Bäckberg, M., Hultén, P., Al-Saffar, Y. & Beck, O. Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from the Swedish STRIDA project. *Forensic Sci. Int.* **243**, 23–9 (2014).
173. Hsiao, Y., Liu, J.-T. & Lin, C.-H. Simultaneous separation and detection of 18 phenethylamine/tryptamine derivatives by liquid chromatography-UV absorption and -electrospray ionization mass spectrometry. *Anal. Sci.* **25**, 759–63 (2009).
174. Brandt, S. D., Freeman, S., Fleet, I. A. & Alder, J. F. Analytical chemistry of synthetic routes to psychoactive tryptamines : Part III. Characterisation of the Speeter and Anthony route to N,N-dialkylated tryptamines using CI-IT-MS-MS. *Analyst* **130**, 1258 (2005).
175. Strano Rossi, S. *et al.* An analytical approach to the forensic identification of different classes of new psychoactive substances (NPSs) in seized materials. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **28**, 1904–1916 (2014).
176. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*. (IUPAC, 2009).  
doi:10.1351/goldbook

## 7. ANEXOS

### 7.1. Glosario

- **Acidosis metabólica:** Es una manifestación de trastornos metabólicos en el organismo, la cual puede reflejar hipovolemia, hipoxia, sepsis y utilización del metabolismo alternativo en la producción de energía.<sup>121</sup>
- **Adulteración:** Alteración o eliminación de la calidad y pureza de una cosa por agregación de algo que le es ajeno o impropio.<sup>121</sup>
- **Afinidad:** Capacidad de unión del fármaco al receptor.<sup>122</sup>
- **Agranulocitosis:** Es una condición poco frecuente pero potencialmente grave caracterizada por una disminución del número de neutrófilos por debajo de 1,000 - 1,500 cel/mm<sup>3</sup>.<sup>121</sup>
- **Agorafobia:** Trastorno consiste en un miedo y una ansiedad intensos de estar en lugares de donde es difícil escapar o donde no se podría disponer de ayuda. La agorafobia generalmente involucra miedo a las multitudes, a los puentes o a estar solo en espacios exteriores.<sup>121</sup>
- **Alcaloides:** Metabolitos secundarios de plantas sintetizados a partir de aminoácidos, que tienen en común su hidrosolubilidad a pH ácido y su solubilidad en solventes orgánicos a pH alcalino.<sup>121</sup>
- **Alteración de percepción espaciotemporal:** Cambios en el sentido de tiempo y espacio.<sup>123</sup>
- **Alucinaciones auditivo / visual / sensorial:** Percepción que no corresponde a ningún estímulo físico externo. Sin embargo, la persona siente esa percepción como real.<sup>123</sup>
- **Alucinógeno:** 1. Sustancia química que induce alteraciones de la percepción, el pensamiento y sensaciones similares a las provocadas por las psicosis funcionales, pero que no producen una marcada alteración de la memoria y la orientación que son características de los síndromes orgánicos. Son ejemplos la lisérgida (dietilamida del ácido lisérgico, LSD), la

dimetiltryptamina (DMT), la psilocibina, la mescalina, la tenamfetamina (3,4-metilenedioxianfetamina, MDA), la 3,4-metilenedioximetanfetamina (MDMA o éxtasis) y la fenciclidina (PCP).<sup>124</sup> 2. Son agentes que tienen los receptores 5-HT<sub>2A</sub> como sitio de acción primario y producen una sustitución completa en animales entrenados para discriminar el alucinógeno 2,5-dimetoxi-4-metilamfetamina (DOM). Por esto conocidos como alucinógenos clásicos o serotoninérgicos.<sup>59</sup>

- **Aminoindanos:** Estas sustancias, de las cuales 5,6-metilenedioxi-2-aminoindano (MDAI) es un ejemplo, han sido vendidas como NSP por su capacidad de producir los efectos empatógenos y entactógenos de sustancias de abuso liberadoras de serotonina, como el MDMA.<sup>9</sup>
- **Amnesia anterógrada:** tipo de amnesia, o pérdida de memoria, donde los nuevos acontecimientos no se guardan en la memoria a largo plazo.<sup>121</sup>
- **Ansiedad:** Estado mental que se caracteriza por una gran inquietud, una intensa excitación, comportamiento agitado y una extrema inseguridad.<sup>123</sup>
- **Área Tegmental Ventral (ATV):** Es un grupo de neuronas localizadas cerca de la línea media del piso del mesencéfalo. El ATV es el punto de origen donde se encuentran los cuerpos de las células dopaminérgicas del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, y se encuentra ampliamente implicado en el sistema de recompensa natural del cerebro, el mismo que actúa en numerosas adicciones. Es importante en la cognición, motivación, orgasmo, dependencia a las sustancias de abuso, emociones intensas relacionadas con el amor, y varios desórdenes psiquiátricos.<sup>125</sup>
- **Ataxia:** torpeza o pérdida de coordinación.<sup>121</sup>
- **Barbitúricos:** Familia de fármacos derivados del ácido barbitúrico que actúan como sedantes del sistema nervioso central y producen un amplio esquema de efectos, desde sedación suave hasta anestesia total. También son efectivos como ansiolíticos, como hipnóticos y como anticonvulsivos. Tienen un alto potencial de adicción, tanto física como psicológica. Los barbitúricos han sido reemplazados por las benzodiazepinas en la práctica

médica de rutina, por ejemplo, en el tratamiento de la ansiedad y el insomnio.<sup>121</sup>

- **Benzodiazepinas:** Son medicamentos psicotrópicos (es decir, actúan sobre el sistema nervioso central) con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivos, amnésicos y miorelajantes. Se usan para el tratamiento de la ansiedad, insomnio y otros estados afectivos, así como las epilepsias, abstinencia alcohólica y espasmos musculares. Los individuos que abusan de sustancias de abuso estimulantes con frecuencia se administran benzodiazepinas para calmar su estado anímico. A menudo se usan benzodiazepinas para tratar los estados de pánico causados en las intoxicaciones por alucinógenos.<sup>121</sup>
- **Bruxismo:** Trastorno que se caracteriza por el hecho de apretar los dientes de forma involuntaria, tanto al estar despierto como al estar despierto.<sup>121</sup>
- **Cannabinoides sintéticos:** Estos son receptores agonistas de cannabinoides, los cuales producen efectos similares a los del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), el principal componente psicoactivo del cannabis. Los cannabinoides sintéticos son generalmente mezclados en productos herbarios y vendidos bajo el nombre de *spice*, *K2*, *Kronic*, etc.<sup>9</sup>
- **Catalepsia:** Trastorno nervioso repentino que se caracteriza por la inmovilidad y rigidez del cuerpo y la pérdida de la sensibilidad y de la capacidad de contraer los músculos voluntariamente.<sup>121</sup>
- **Catinonas sintéticas:** Estos son análogos/derivados de la sustancia internacionalmente controlada catinona, uno de los componentes activos de la planta *khat*. Generalmente tienen efectos estimulantes e incluyen NSP reportadas frecuentemente, tales como mefedrona y MDPV.<sup>9</sup>
- **Células cromafines:** Células que almacenan vesículas secretoras de adrenalina. Durante los períodos de estrés, el sistema nervioso envía señales a estas vesículas para que segreguen su contenido hormonal. Su nombre deriva de su capacidad de tomar color marrón al colorearse con sales de cromo. Característicamente, se localizan en la médula adrenal y en los

paraganglios del sistema nervioso simpático.<sup>126</sup>

- **Citocromo P450:** Representa a un grupo de enzimas constituidas por hemoproteínas. En el cuerpo humano se ubican principalmente en el hígado, aunque su presencia se detecta en varios otros órganos. La denominación 450 se debe a que cuando esta hemoproteína, con el átomo de Fe en estado de oxidación 2+, forma un complejo con el monóxido de carbono, presenta una absorbencia máxima a 450 nm en el espectro de luz visible.<sup>127</sup>
- **Clonus:** Contracción y relajación muscular alternadas en una sucesión rápida.<sup>121</sup>
- **Coeficiente de partición (LogP):** Es el cociente o razón entre las concentraciones de esa sustancia en las dos fases de la mezcla formada por dos disolventes inmiscibles en equilibrio. El logaritmo del cociente entre las concentraciones del soluto no-ionizado en los disolventes se llama log P.<sup>128</sup>
- **Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD):** Es el foro político del hemisferio occidental para tratar problemas relacionados a las sustancias de abuso. Establecida en 1986. La misión principal de la CICAD es fortalecer las capacidades humanas e institucionales de sus Estados miembros para reducir la producción, tráfico y uso de sustancias de abuso ilícitas, y encarar las consecuencias sanitarias, sociales y penales de la problemática de las sustancias de abuso.<sup>10</sup>
- **Comisión Nacional contra las Adicciones (CONADIC):** Contribuir a la protección de la salud de los mexicanos, a través de la conducción de la política nacional en materia de prevención y tratamiento de las adicciones que garantice el acceso a un sistema de salud integrado y universal dirigido a prevenir y atender los problemas derivados del consumo de tabaco, alcohol y otras sustancias de abuso. Realiza la **ENCODAT (Encuesta Nacional del Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco)**.<sup>21</sup>
- **Cryptomarket:** Denominado también mercado criptográfico, son plataformas digitales que usan software anónimo (por ejemplo, Tor) y criptomonedas (por ejemplo, Bitcoin) para facilitar el comercio de bienes y servicios,



especialmente sustancias de abuso ilícitas.<sup>38</sup>

- **CYP2D6:** Enzima que forma parte de la familia CYP2, implicada en el metabolismo de esteroides y algunos fármacos. Constituyen el 1,5% del total de enzimas p450 del hígado. El CYP2D6 presenta una alta variabilidad fenotípica debida al polimorfismo genético. La actividad de la CYP2D6 puede ser descrita bajo uno de los siguientes patrones: **a) *Metabolizador normal o extensivo:*** La actividad enzimática es normal o levemente disminuida. **b) *Metabolizador lento:*** La actividad enzimática está muy disminuida o es inexistente. **c) *Metabolizador intensivo o ultrarrápido:*** Presentan varias copias del gen expresadas, por lo que la actividad es muy superior a la normal.<sup>129</sup>
- **CYP3A4:** Miembro del amplio sistema funcional de las oxidasas, es una de las más importantes enzimas involucradas en el metabolismo de los xenobióticos en el organismo. Está involucrada en la oxidación de una larga lista de sustratos, siendo la principal responsable de la metabolización de los fármacos, a pesar de no ser la enzima con mayor presencia en el hígado humano.<sup>129</sup>
- **Dependencia:** Se subdivide en dependencia física y psíquica: dependencia física es un estado de adaptación del organismo producido por la administración repetida de una sustancia. Se manifiesta por la aparición de trastornos físicos, más o menos intensos cuando se interrumpe la administración de esta. Dependencia psíquica es la compulsión por tomar una sustancia determinada para obtener la vivencia de efectos agradables y placenteros o evitar malestar. Dos de las sustancias que predominantemente producen dependencia psicológica son la cafeína y el chocolate.<sup>127</sup>
- **Derivatización:** técnica o procedimiento por el cual se modifica químicamente el analito para transformarlo en un producto que posee una estructura química similar, llamado derivatizado o derivado, para detectarlo o separarlo con más facilidad.<sup>130</sup>
- **Desinhibición:** Comportamiento de la persona que ha perdido la vergüenza

o el miedo que le impedía actuar de acuerdo con sus sentimientos, deseos o capacidades, sociabilidad.<sup>123</sup>

- **Despersonalización:** Alteración de la percepción o la experiencia de uno mismo de tal manera que uno se siente "separado" de los procesos mentales o cuerpo, como si uno fuese un observador externo a los mismos.<sup>123</sup>
- **Diaforesis:** Excesiva sudoración.<sup>121</sup>
- **Disforia:** Emoción desagradable o molesta, opuesto a la euforia.<sup>121</sup>
- **Distorsiones cognitivas:** Forma de error (disfunción o inconsistencia) en el procesamiento de información, generando esquemas equivocados de interpretar hechos.<sup>123</sup>
- **Droga:** En el lenguaje coloquial, suele referirse a las sustancias psicoactivas y, a menudo, de forma concreta, a drogas ilegales, como sinónimo de sustancia de abuso. En farmacología, son mezclas de sustancias de origen natural con una modificación mínima, donde por lo menos una tiene actividad farmacológica, pero se desconoce la composición de la mezcla, pueden ser extractos de plantas o tinturas usados con fines terapéuticos.<sup>124</sup>
- **Ecolalia:** Tendencia a repetir mecánicamente las palabras que acaba de pronunciar otra persona.<sup>121</sup>
- **Eficacia:** Capacidad del fármaco de actuar en el receptor de manera que se desencadene un efecto o respuesta.<sup>122</sup>
- **Empatía:** Capacidad de percibir, compartir y comprender (en un contexto común) lo que otro ser puede sentir. También descrita como un sentimiento de participación afectiva de una persona cuando se afecta a otra.<sup>123</sup>
- **Entactógeno:** Término usado para designar subclase de sustancias psicoactivas que producen efectos emocionales y sociales similares a aquellos producidos por el MDMA (Éxtasis), efectos entactógenos: capacidad de producir un marcado sentido de empatía y un estado de introspección.<sup>131</sup>
- **Especificidad:** Capacidad que posee un receptor/enzima para permitir el

acoplamiento de un tipo específico de agonista/sustrato.<sup>122</sup>

- **Estado de alerta:** Aumento de la concentración, Aumento de sensaciones táctiles, mejor apreciación de música y color.<sup>123</sup>
- **Estupefacientes:** Según COFEPRIS, son sustancias que, por definición, provoca sueño o estupor y, en la mayoría de los casos, inhiben la transmisión de señales nerviosas asociadas al dolor. El estupor es la disminución de la actividad de las funciones intelectuales, acompañada de cierta apariencia o aspecto de asombro o de indiferencia.<sup>132</sup>
- **Euforia:** Alteración del estado de ánimo que consiste en periodo prolongados de felicidad excesiva, exaltación, aumento del estado de ánimo, risas excesivas.<sup>123</sup>
- **Evento adverso o secundario (EA):** a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.<sup>133</sup>
- **Fatiga:** Molestia o dificultad al respirar.<sup>121</sup>
- **Fenetilaminas:** Este grupo contiene sustancias relacionadas con la anfetamina y metanfetamina y generalmente produce efectos estimulantes. Sin embargo, la modificación de estos compuestos puede dar lugar a potentes alucinógenos como el *Bromo-Dragonfly*.<sup>9</sup>
- **Forense:** Es una ciencia definida como el conjunto estructurado y sistematizado de conocimientos, de carácter técnico y científico, generados por la investigación y análisis de los indicios de un hecho presuntamente delictuoso, con la finalidad de presentar esos resultados ante la autoridad jurídica correspondiente y coadyuvar en la prevención del delito y, en la procuración y administración de la justicia. Su estudio incluye disciplinas, como: Psiquiatría, Estomatología, Antropología, Entomología, Toxicología, Psicología y Química Forenses; Medicina Legal; Criminología; Criminalística y Derecho, entre otras.<sup>134</sup>

- **Glutamato:** Un neurotransmisor asociado con el dolor, la memoria y la respuesta a cambios ambientales.<sup>22</sup>
- **Hiperreflexia:** reacción anormal y exagerada del sistema nervioso involuntario (autónomo) a la estimulación. Esta reacción puede incluir: Cambio en la frecuencia cardíaca, sudoración excesiva, Hipertensión arterial, Espasmos musculares, Cambios en el color de la piel (palidez, enrojecimiento).<sup>121</sup>
- **Hipersensibilidad:** Tendencia de una persona a sentirse afectada en sus sentimientos por cosas que para los demás resultan poco importantes.<sup>123</sup>
- **Hipertensión:** Presión excesivamente alta de la sangre sobre la pared de las arterias.<sup>121</sup>
- **Hipertermia:** Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de lo normal.<sup>121</sup>
- **Ilusiones cognitivas:** Es la malinterpretación perceptual de imágenes sensoriales. La naturaleza de las ilusiones obedece particularmente al giro que predomina en el estado emocional y en las necesidades del paciente.<sup>123</sup>
- **Inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO)** son fármacos que bloquean la monoamino oxidasa, la principal enzima que se encarga de degradar los neurotransmisores monoamina. Al prevenir la desintegración de monoaminas, estos fármacos aumentan la cantidad de neurotransmisores en la hendidura sináptica, lo que promueve sus efectos.<sup>86</sup>
- **Inmunoensayo:** Conjunto de técnicas inmunoquímicas analíticas de laboratorio que tienen en común el usar complejos inmunes, es decir los resultantes de la conjugación de anticuerpos y antígenos, como referencias de cuantificación de un analito (sustancia objeto de análisis) determinado, que puede ser el anticuerpo (Ac) o un antígeno (Ag), usando para la medición una molécula como marcador que hace parte de la reacción con el complejo inmune en la prueba o ensayo químico.<sup>135</sup>
- **Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA):** Misión es liderar al

país en incorporar el poder de la ciencia para combatir el abuso y la adicción a las sustancias de abuso. Esto lo hace a través del apoyo estratégico y el desarrollo de investigaciones en diversas disciplinas y la difusión rápida y eficaz de los resultados de las investigaciones. <sup>136</sup>

- **Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE):** Supervisa el cumplimiento de los tratados de fiscalización internacional de sustancias de abuso por parte de los gobiernos. La junta se estableció en 1968 mediante la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes. <sup>137</sup>
- **Ketamina y sustancias tipo fenciclídina:** La Ketamina es un anestésico humano y veterinario que actúa como un estimulante en dosis bajas y como un alucinógeno en dosis altas. Es una de las NSP más comunes en Asia. Las sustancias tipo fenciclídina son otro grupo de NSP que ha aparecido recientemente en el mercado. La fenciclídina (PCP) y la ketamina muestran similitudes estructurales y se clasifican como arilcicloalquilaminas. Una de las sustancias reportadas con mayor frecuencia en este grupo es 4-metoxifenciclidina (4-MeO-PCP). <sup>9</sup>
- **Khat (*Catha edulis*),** una planta nativa de la región del Cuerno de África y la península arábiga. Las hojas de la planta se mastican, lo que resulta en la liberación de los estimulantes catinona y catina. <sup>9</sup>
- **Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth),** una planta nativa del Sudeste Asiático que contiene el alcaloide mitragina; un estimulante en dosis bajas y sedante en dosis más elevadas. <sup>9</sup>
- **Letargo:** Estado de cansancio y de somnolencia profundo y prolongado. <sup>121</sup>
- **MAO-A:** Isoforma de MAO que regula la degradación metabólica de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso. <sup>138</sup>
- **Metabolismo fase I:** Parte del metabolismo de xenobióticos que radica en lograr la biotransformación de los grupos funcionales susceptibles que presenten los xenobióticos. Las reacciones que incluyen son: Oxidación, Reducción e Hidrólisis. El objetivo de esta fase es incrementar la polaridad

de los diversos compuestos y en consecuencia facilitan su excreción corporal.<sup>127</sup>

- **Metabolismo fase II:** Parte del metabolismo de xenobióticos que radica en catalizar la adición de pequeñas moléculas polares a los metabolitos o fármacos para hacerlos más polares, mediante enzimas denominadas transferasas. Las reacciones más comunes son glucuronidación, conjugación con sulfato (sulfatación), conjugación con glutatión (conjugados con ácido mercaptúrico), metilación, acetilación y conjugación con aminoácidos.<sup>127</sup>
- **Midriasis:** Dilatación anormal de la pupila con inmovilidad del iris.<sup>121</sup>
- **Neofobia:** Es una alteración de ansiedad que se define por la presentación de un miedo excesivo e injustificado hacía lo nuevo.<sup>121</sup>
- **Nuevas Sustancias Psicoactivas:** Sustancias de abuso, ya sea en forma pura o en preparado, que no son controladas por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ni por el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, pero que pueden suponer una amenaza para la salud pública”. El término “nuevas” no se refiere necesariamente a nuevas invenciones – varias NSP fueron sintetizadas por primera vez hace 40 años – pero son sustancias que han llegado a estar disponibles recientemente en el mercado. <sup>4</sup>
- **Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD / UNODC):** Es un líder mundial contra las sustancias de abuso ilícitas y la delincuencia internacional. Establecido en 1997. Contribuye a evitar situaciones que podrían favorecer la producción, el tráfico y el uso indebido de sustancias de abuso y apoya a los gobiernos a establecer estructuras y estrategias de fiscalización. <sup>139</sup>
- **Paranoia:** Trastorno psicótico caracterizado por ideas delirantes.<sup>121</sup>
- **Parestesias:** sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general que se traduce por una sensación de hormigueo u entumecimiento.<sup>121</sup>

- **Percepción:** Es el proceso mediante el cual una persona selecciona, organiza e interpreta los estímulos, para darle un significado a algo.<sup>123</sup>
- **Piperazinas:** Estas sustancias se venden frecuentemente como “éxtasis”, debido a sus propiedades estimulantes del sistema nervioso central. Los miembros más comúnmente reportados de este grupo son benzilpiperazina (BZP) y m CPP (1-(3-clorofenil) piperazina).<sup>9</sup>
- **Potencia:** Característica de una sustancia, que indica la cantidad en peso de fármaco requerida para ejercer un efecto.<sup>122</sup>
- **Profármaco:** Fármaco que se administra de forma inactiva y que requiere metabolizarse para ser activo.<sup>122</sup>
- **Programa Global de Vigilancia de las Drogas Sintéticas: Análisis, Informes y Tendencias (SMART)** de la UNODC: Permite mejorar la capacidad de los Estados Miembros de las regiones prioritarias para generar, gestionar, analizar, comunicar y utilizar información sobre sustancias de abuso sintéticas, a fin de formular intervenciones normativas y programáticas eficaces.<sup>5</sup>
- **Psicoactivo:** **1)** Es cualquier sustancia química que ejerce sus efectos principales o importantes en el sistema nervioso central (compuesto por el encéfalo y la médula espinal) y que ocasiona cambios específicos en sus funciones.<sup>124</sup> **2)** En el ámbito de sustancias de abuso refiere a las sustancias que tienen un elevado potencial de abuso debido a sus efectos sobre el estado de ánimo, la conciencia o ambos: estimulantes, alucinógenos, opiáceos, sedantes/hipnóticos (incluido el alcohol), etc.<sup>124</sup> **3)** En el contexto internacional del control de sustancias de abuso, el término “sustancias psicotrópicas” hace referencia a las sustancias controladas por el Convenio de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas.<sup>124</sup> **4)** Según COFEPRIS: Psicotrópicos o sustancias de abuso psicoactivas, son agentes farmacológicos con propiedades para inducir cambios en el humor o estado de ánimo y en la calidad de la percepción de un sujeto. Los cuales pueden ser: neurolépticos que reducen la actividad cerebral, los neuroanalépticos

que estimulan esta actividad cerebral y los neurodislépticos (alucinógeno) que la modifican y representados principalmente por sustancias tóxicas. <sup>132</sup>

- **Psicodélico:** Es una sustancias psicoactiva o psicotrópica cuya principal acción consiste en alterar la cognición y la percepción de la mente, dando lugar a percepciones no ordinarias, generalmente consideradas ilusiones, alucinaciones, etc. <sup>140</sup>
- **Psicofarmacología:** Rama de la farmacología que estudia el efecto de fármacos con especial atención a las manifestaciones cognitivas, emocionales/motivacionales y conductuales. <sup>88</sup>
- **Psicosis persistente:** Perturbaciones visuales impredecibles y de larga duración, cambios dramáticos en el estado de ánimo y alucinaciones que algunos usuarios de LSD experimentan después de haber descontinuado el uso de la sustancia de abuso. <sup>22</sup>
- **Psicosis:** Estado mental descrito como una escisión o pérdida de contacto con la realidad. <sup>121</sup>
- **Psicotrópico:** Véase Psicoactivo.
- **Rabdomiólisis:** Es la descomposición del tejido muscular que ocasiona la liberación de los contenidos de las fibras musculares en la sangre. Estas sustancias son dañinas para el riñón y con frecuencia causan daño renal. <sup>121</sup>
- **Salvia divinorum**, una planta autóctona de las zonas forestales en Oaxaca, México, que contiene el principio activo salvinorina A, una sustancia alucinógena. <sup>9</sup>
- **Sensación de irrealidad o Desrealización:** Alteración de la percepción o de la experiencia del mundo exterior del individuo de forma que aquel se presenta como extraño o irreal. <sup>123</sup>
- **Serotonina:** Un neurotransmisor que causa una gran variedad de efectos sobre la percepción, el movimiento y las emociones, al modular las acciones de otros neurotransmisores en la mayoría del cerebro. <sup>22</sup>



- **Sialorrea:** Salivación excesiva.<sup>121</sup>
- **Simpaticomiméticos:** Sustancias que actúan como agonistas del sistema simpático simulando los efectos de las catecolaminas epinefrina (adrenalina), norepinefrina (noradrenalina) y dopamina.<sup>88</sup>
- **Síndrome carcinoide:** Signos y síntomas secundarios a un tumor carcinoide. Incluye enrojecimiento de la cara y la parte superior del pecho, diarrea y problemas respiratorios.<sup>121</sup>
- **Síndrome de abstinencia:** Es el conjunto de síntomas producidos tras haber una dependencia física y psíquica, en el momento en que falta la sustancia de abuso, aparecen este conjunto de signos y síntomas de carácter físico y psíquico, cuya intensidad y curso temporal van a depender del tipo de sustancias de abuso y otros factores como frecuencia, cantidad y antigüedad del consumo.<sup>127</sup>
- **Síndrome serotoninérgico:** Es un conjunto de síntomas causado por un exceso de serotonina, un neurotransmisor importante para el buen humor, sueño, alimentación, percepción de dolor y placer y deseo sexual. Suele ser causada por interacciones medicamentosas o sobredosis.<sup>108</sup>
- **Sobredosis:** al empleo de un medicamento o vacuna a una dosis superior a lo estipulado en su información para prescribir autorizada para una indicación o población determinada.<sup>133</sup>
- **Sustancia de abuso:** Sustancia (química o natural) que introducida en un organismo vivo por cualquier vía (inhalación, ingestión, intramuscular, endovenosa), es capaz de actuar sobre el sistema nervioso central, provocando una alteración física y/o psicológica, la experimentación de nuevas sensaciones o la modificación de un estado psíquico, es decir, capaz de cambiar el comportamiento de la persona.<sup>127</sup>
- **Sustancias de origen vegetal:** Dentro de las categorías de NSP, este grupo incluye plantas con propiedades psicoactivas. Las más frecuentemente reportadas son: *Kratom*, *Salvia divinorum* y *Khat*.<sup>9</sup>

- **Taquiarritmias:** Ritmo cardiaco anormal rápido.<sup>121</sup>
- **Taquicardia:** Velocidad excesiva del ritmo de los latidos del corazón.<sup>121</sup>
- **Taquipnea:** Es el aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales: mayor a 20 rpm.<sup>121</sup>
- **Temblores:** Escalofríos, movimiento involuntario, algo rítmico, contracciones que involucran oscilaciones o espasmos de una o más partes del cuerpo.<sup>121</sup>
- **Teratogenicidad:** Capacidad de un agente (químico o físico) que provoque desarrollo de anomalías de naturaleza estructural o funcional durante el desarrollo embrionario.<sup>127</sup>
- **Tolerancia:** Estado de adaptación caracterizado por la disminución de la respuesta a la misma cantidad de sustancia de abuso, o por la necesidad de una dosis mayor para provocar y sentir el mismo efecto.<sup>127</sup>
- **Toxicidad aguda:** Se produce cuando se toma una cantidad de sustancia de abuso que el cuerpo no es capaz de eliminar o transformar la sustancia.<sup>127</sup>
- **Toxicidad crónica:** Propiedad de una sustancia de causar daños a largo plazo. Estos efectos tienen un período de latencia y se manifiestan después de un largo tiempo. Los efectos tóxicos crónicos pueden resultar de una exposición severa o repetidas exposiciones a lo largo de un período.<sup>127</sup>
- **Triptaminas:** Estas son derivados de las triptaminas que ocurren en forma natural y tienen propiedades alucinógenas. Un ejemplo común es 5-metoxi-N, N-dipropiltriptamina (5-Meo-DPT).<sup>9</sup>
- **Trismus:** Contracción constante e involuntaria de los músculos de la mandíbula.<sup>121</sup>
- **Vía enteral:** es la más antigua de las vías utilizadas, más segura, económica y frecuentemente la más conveniente. Comprende las vías oral, sublingual, gastroentérica (usada frecuentemente para la alimentación cuando la deglución no es posible), y la vía rectal.<sup>141</sup>
- **Vía mesolímbica:** Es una de las vías dopaminérgicas en el cerebro. Está

asociada con la modulación de las respuestas de la conducta frente a estímulos de gratificación emocional y motivación, es decir, es el mecanismo cerebral que media la recompensa. La dopamina, precursor en la síntesis de noradrenalina y adrenalina, es el neurotransmisor predominante en el sistema mesolímbico.<sup>142</sup>

- **Vía nigroestriatal:** Es una de las vías dopaminérgicas en el cerebro. Está asociada con la modulación de los movimientos motores.<sup>143</sup>
- **Vía parenteral:** se trata de aquella vía que introduce el fármaco en el organismo gracias a la ruptura de la barrera mediante un mecanismo que habitualmente es una aguja hueca en su interior llamada aguja de uso parenteral. Dentro de esta categoría se incluyen la vía intramuscular, subcutánea, intravenosa e intraarterial, así como la intraperitoneal, la transdérmica (un ejemplo típico son los parches de nicotina para el tratamiento del tabaquismo) y la vía intraarticular.<sup>141</sup>
- **Vía respiratoria:** permite la utilización farmacológica de sustancias gaseosas, y sus vías características son la intratraqueal, usada sobre todo en situaciones de urgencia, y la intraalveolar, cuyo uso más frecuente es a través de aerosoles.<sup>141</sup>
- **Vía tópica:** se busca fundamentalmente el efecto a nivel local, no interesando la absorción de los principios activos. Usa la piel y las mucosas para administración del fármaco, y el uso más habitual es a través de pomadas, cremas o ungüentos.<sup>141</sup>
- **Vía transdérmica:** conocida también como vía percutánea, permite la administración de principios activos a una velocidad programada, o durante un período establecido, siempre y cuando la piel permita la llegada a los capilares cutáneos.<sup>141</sup>
- **Xenobiótico:** Toda sustancia extraña al ser viviente, incluye sustancias benignas o dañinas, excluye vitaminas y hormonas.<sup>127</sup>
- **Xerostomía:** sensación subjetiva de sequedad de la boca.<sup>121</sup>

## 7.2. Tabla de Métodos de Detección

Estudio	Método de Extracción	Método de Separación	Columna	Método de detección	Triptamina identificada	Ref.
<b>Análisis de extractos en polvo vendidos como productos de hongos <i>Amanita</i></b>	Método de aislamiento de Stas-Otto modificado	CG	30 m × 0.25 mm, 0.25 μm, DB-5MS	Q (EI)	5-MeO-DiPT, 5-MeO-DMT, Harmina, Harmalina	144
<b>Análisis de la mezcla de champiñones / chocolate</b>	Ácido acético	CG	No especificado	Q (EI)	4-OH-DMT	145
<b>Análisis de muestras de polvo de 5-MeO-MiPT</b>		CG	HP-5 (30 mx 0.25 mm id x 0.32 mm de diámetro)	EM-Q	5-MeO-MiPT	146
<b>Análisis de muestras en polvo de color tostado o blanco</b>	Dilución	CG	30 m × 0.32 mm, 0.25 μm, DB-1	QS (IE), FT-IR, RMN	5-MeO-DiPT	147
<b>Análisis de polvo incautado. Confirmación de triptaminas y fenetilaminas por fragmentación espectral de masas</b>	Dilución	CG	HP-5MS (30m × 0.25μm id) película de fase estacionaria unida , 0.25 μm de espesor	EM-Q (escaneo completo) TOF	AMT, DMT, 5-MeO-AMT, DET DPT, DBT, 5-MeO-DMT, DiPT 5-MeO-DiPT	148
<b>Análisis de terrones de azúcar enriquecidos</b>	H3Cit 1%, Na2CO3 y cloruro de butilo)	CG	12 m × 0,20 mm, 0,33 μm, HP-1	Q (EI), varias pruebas de color	5-MeO-AMT, AMT, NMT	149
<b>Análisis de triptaminas y fenetilaminas de diseño en sangre y orina usando GC-EI-MS y HPLC-electrospray-MS.</b>	SPE	CG	CG: ZB-1 (30 mx 0.25 mm id, 0.25 μm) CL: Columna de fenil-hexil de Luna® (100 x 2.1 mm id, dp = 3 μm)	EM-Q (SIM)	AMT, DMT, DPT, 5-MeO-DiPT (*)	150
<b>Búsqueda de 5-MeO-DiPT mediante análisis de orina</b>	LLE	CG HPLC	CG: DB-5MS (30 mx 0.25 mm id x 0.25 μm de espesor de película)	EM-Q (escaneo completo)	Metabolitos 5-MeO-DiPT	151

			CL: semi-micro L-column ODS (1.5 mm id x 150 mm)	EM-QQQ (PIS)		
<b>Caracterización analítica de cinco estándares</b>	--	CG HPLC	30 m × 0.25 mm, 0.25 μm, DB-1 125 × 3.2 mm, 5 μm, Partisil ODS (3)	Q (EI), FID, diversas pruebas de color, FTIR / ATR DAD (220-340 nm), <sup>1</sup> H-NMR	AMT, 5-MeO-AMT, 5-MeO-DiPT 5-MeO-DMT, 5-MeO-MiPT	152
<b>Caracterización analítica y detección en productos farmacéuticos comprados (Implementación de biblioteca de datos de fármacos de diseño)</b>	--	CG HPLC	30 m × 0.25 mm, 0.25 μm, DB-5MS 150 × 4.6 mm, 5 μm, columna L ODS, SymmetryShield RP-18, Atlantis dC18	Q (EI), DAD (199-360 nm)	4-AcO-DiPT, 4-AcO-MiPT, 4-HO-DiPT, 4HO-MiPT, 5-MeO-AMT 5-MeO-DALT, 5-MeO-DET, 5-MeO-DiPT, 5-MeO-DMT, 5-MeO-DPT, 5-MeO-EiPT, 5-MeO-MiPT, AMT, 5-OH-DMT, DET, DiPT, DMT, DPT, Harmalina Harmina, MiPT, NMT	118
<b>Caracterización de MS de doce estándares</b>	--	CG	30 m × 0.25 mm, 0.25 μm, HP-5MS	Infusión Q (EI), IT-MS / MS (ESI +), MALDI-TOF	AMT, DMT, 5-MeO-AMT, DET DPT, DBT, DiPT, 5-MeO-DMT 5-MeO-DiPT	148
<b>Caracterización espectral de masas de doce estándares</b>	--	CG	No especificado Infusión directa	TI-MS (EI) TI-MS <sup>n</sup> (ESI +)	AMT, DMT, DET, MiPT, DPT, DiPT, 4-OH-DiPT, 4-AcO-MiPT, 4-AcO-DiPT, 5-MeO-DiPT, 5-MeO-MiPT, 5-MeO-AMT	153
<b>Caso de intoxicación fatal por Ayahuasca, detección de DMT en sangre y orina</b>	LLE	CG	Columna XTerra® MS-C18 (100 x 3.0 mm, dp = 3.5 μm)	EM-Q (SIM)	DMT	154
<b>Comparación de la separación de nueve patrones de triptamina (sustancias</b>	Dilución	CG	HP-5MS (30m × 0.25μm id)	EM-Q	AMT, DMT, DET, DPT, DBT, DiBT, 5-MeO-AMT, 5-MeO-DMT, 5-MeO-DiPT	155

<b>sintetizadas) basada en CG Y HPLC y EC</b>						
<b>Comparación de separaciones basadas en HPLC, GC y CE utilizando estándares</b>	--	CE GC HPLC	90,0 / 77,0 cm × 50 µm de sílice fundida id 30 m × 0,25 mm, 0,25 µm, HP-5MS 250 × 4,6 mm, 5 µm, Cosmosil 5 C-18 MS	UV (270 nm), CZE-UV (280 nm), Q (EI)	AMT, DMT, 5-MeO-AMT, DET, DPT, DBT, DiPT, 5-MeO-DMT, 5-MeO-DiPT	155
<b>Cuantificación de 71 sustancias psicoactivas por (LC-CLND) en 177 muestras decomisadas por la policía en 2011-2012 y aduanas en 2011-2013 en Finlandia.</b>	Disuelto en metanol	HPLC	Phenomenex (Torrance, CA, EE. UU.) Luna PFP (2) columna de 100x2 mm (3 micrómetros) y una precolumna PFP de 42 mm.	CLND	4-AcO-DiPT, 5-MeO-DALT 5-MEO-DMT, 5-MEO-MiPT	156
<b>Desarrollo de método para el análisis de 64 NSP (Fenetilaminas, cationas, triptaminas, piperazinas) en Manchas de sangre seca</b>	500 µL de MeOH + IS, mezclado vortex	HPLC	Phenomenex Synergi Polar-RP (100 × 2.0 mm, 2.5 µm) at 50 °C.	MS / MS (ESI +)	5-MeO-DALT, 5-MeO-DMT, AMT, DiPT, DMT, DPT, MiPT.	157
<b>Desarrollo de método rápido para el análisis de más de 170 fármacos en cabello mediante LC-HRMS Base de datos 177 analitos</b>	Incubación metanólica de cabello (30 mg) descontaminado	HPLC	Columna C18	Orbitrap (HRMS) modo de barrido completo (ESI +)	5-MeO-DALT, 5-MeO-MiPT	158
<b>Desarrollo de método SPE-LC-MS / MS en línea sensible, robusto y de alto rendimiento para el análisis rápido de estimulantes (incluido NSP) en suero.</b>	SPE	HPLC	columna de bifenilo y elución de gradiente con 2 formiato de amonio mM / ácido fórmico al 0,1% y acetonitrilo / ácido fórmico al 0,1% como fases móviles	MS / MS	5-MeO-AMT, 5-MeO-DALT DiPT, DPT, No validado: 5-MeO-DiPT, 5-MeO-DMT, 5-OH-DMT DET	113
<b>Desarrollo de métodos y aplicación de 123 productos</b>	Extracción en metanol	GC HPLC	30 m × 0.25 mm, 0.25 µm, DB-5MS	Q (EI)	AMT, 5-MeO-AMT, 5-MeO-DiPT 4-OH-DiPT, DMT, 5-MeO-DMT	159

farmacéuticos, compuestos principalmente por tabletas, cápsulas, polvos y líquidos			50 × 2.0 mm, 5 µm, Atlantis dC18 y 10 × 2.0 mm, columna de protección de 5µm	Q-SIM (ESI +), DAD (210 nm)	5-OH-DMT, 4-PO-DMT, 4-OH-DMT, Harmina, Harmalina	
Desarrollo de una base de datos compuesta integral para 876 entidades químicas únicas consideradas como posible NSP, además de una biblioteca espectral HRMS MS / MS completa obtenida por LC-QTOF-MS para 252 de estos compuestos.	Se usaron estándares limpios	UHPLC	Agilent Zorbax Eclipse Plus C 18 Resolución rápida HD (3,0 x 100 mm, 1,8 µm)	QTOF-MS HRMS (ESI +) (FIA)	2-Me-DMT, 2,α-DMT, 4-AcO-DET, 4-AcO-DiPT, 4-AcO-DMT 4-AcO-MiPT, 4-AcO-MET, 4-OH-DiPT, 4-OH-MiPT, 4-OH-MPT, 4-OH-pyr-T, 4-MeO-DMT, 5,6-MeO-MiPT, 5-OH-Tript., 5-MeO-TMT, 5-MeO-DMT, 5-MeO-DPT 5-MeO-tetrametileno triptamina 5-MeO-EiPT, 5-MeO-NMT, 5-MeO-Tript., 5-MeO-AMT, DMT-N-oxide, N-OH-AMT, Harmina, MBT, MET, MiPT, 5-MeO-DALT DALT, 4-HO-DBT, DBT, 2-Me-DET 4-HO-DET, 5-MeO-DET, LSD, DET DiBT, 4,5-MDO-DiPT, 5,6-MDO-DiPT, 5-MeO-DiPT, DiPT, 4,5-MDO-DMT, 4-HO-DMT, 5,6-MDO-DMT, 5-HO-DMT, 5-MeS-DMT, DMT, 4-HO-DPT, DPT 4-HO-MET, EiPT, NET, 4-MeO-MiPT, 5-MeO-MiPT, 5,6-MDO-MiPT, NiPT, NMT, 4-OH-DMT, Triptamina, α,N-DMT, 5-MeO-AET, AET, AMT	117
Detección de 37 fármacos de diseño derivados de triptamina, 5 β-carbolinas, ibogaína y yohimbina en la orina y el plasma humanos.	PP (orina) LLE (plasma)	HPLC	Columna TF Hypersil GOLD C18 (100 × 2.1 mm, 1.9 µm) protegida por un cartucho de protección TF Hypersil GOLD C18 Drop-in y un filtro de columna TF Javelin	EM-LTQ (barrido completo, PIS, IDA)	5-MeO-2-Me-tript., 2-feniltript. DALT, DMT, NMT, DPT, MiPT, NiPT, 4-OH-DMT, 4-OH-trypt., 4-AcO-DiPT, 5-Me-DALT, 5,6-MeO-DALT, 7-Me-DALT, 7-Et-	160

					DALT, 5-OH-DMT, 5-EtO-DALT 5-BnO-tript. ,5-MeO-tript.	
<b>Determinación de "drogas alucinógenas de diseño" en orina de los consumidores</b>	SPE	HPLC	Electron Hipersil Gold (150 mm × 4,6 mm; 5 μm)	EM-Q (SIM)	4-OH-DiPT, 4-AcO-DiPT	161
<b>Determinación sensible de AMT y 5MeO-DIPT en sangre y orina mediante CG-EM</b>	SPE	CG	HP-1ms (30m × 0.25mm id, espesor de película de 0.25 μm)	EM-Q (SIM)	AMT, 5-MeO-DiPT	162
<b>Drogas incautadas, Determinación de derivados de triptamina en sustancias de abuso sintéticas ilícitas mediante electroforesis capilar y detección de fluorescencia inducida por láser ultravioleta</b>	--	CE HPLC	66,0 / 46,5 cm × 75 μm de sílice fundida id 250 × 4 mm, 5 μm, LiChrospher LiChroCart RP seleccione B	(UV) LIF (λex 266 nm) DAD (222 nm)	5-MeO-DMT, 5-Metilriptamina 5-OH-DMT, 5-MeO-triptamina AET, DMT, 5-OH-tript.	163
<b>Fatalidad por intoxicación aguda con alfa-metilriptamina. Análisis de sangre y tejidos.</b>	SPE	CG	16.5 m × 0.25 mm id x 0.30 μm	EM-Q (SIM)	AMT	164
<b>Identificación simultánea de fármacos de uso común, benzodiazepinas y NSP en la orina mediante LC-MS / MS</b>	LLE	HPLC	columna ACE5 C18 en un gradiente de acetonitrilo	EM- QQQ(ESI +);	5-MeO-DiPT, AMT, 5-MeO-AMT	115
<b>Intoxicación fatal por 5-MeO-DIPT, análisis de orina y sangre</b>	LLE	HPLC	semi-micro L-column ODS (1.5 mm id x 150 mm)	EM-Q (SIM)	Metabolitos 5-MeO-DiPT	165
<b>Investigación de 13 nuevas triptaminas sintéticas obtenidas mediante la compra de prueba a través de diferentes proveedores en línea para verificar que</b>	LLE con cloruro de metileno	CG HPLC	columna capilar común HP-5MS de 30 m como fase estacionaria. columna LiChrospher® RP-18e	UV MS	AMT, DALT, DIBT, DPT, MiPT, N-OH-AMT, 4-ACO-DET, 4-ACO-DiPT, 4-ACO-DPT, 5-MEO-DALT, 5-MEO-DiPT, 5-MEO-DMT, 4-MEO-MiPT, 5-MEO-MiPT, 4-OH-MET, 4-OH-MiPT	166



<b>cumplen con la identidad prometida</b>						
<b>Investigación del uso de sustancias psicoactivas entre los clientes de clubes nocturnos mediante el análisis de muestras de líquido oral</b>	LLE, acetato de etilo / heptano (4: 1)	UHPLC	Columna UPLC HSS T3 (Waters Corporation)	MS / MS (ESI +);	DMT, 5-MeO-DMT, AMT, 4-PO-DMT	167
<b>Método de análisis en sangre para detección simultánea de 69 sustancias, incluyendo 64 NSP (28 cannabinoides sintéticos, 19 catinonas sintéticas, 5 fenetilaminas, 3 indanos, 2 piperazinas, 2 triptaminas, 2 fenciclidina, methoxetamine) y 5 anfetaminas.</b>	PP de 200microL de muestra de sangre con acetonitrilo	HPLC	columna C18	MS / MS	4-OH-DiPT, 5-MeO-DiPT	168
<b>Método de detección LC-MS / MS para la detección de NSP en orina</b>	Dilución	HPLC	Columna C18 híbrida de puente de etileno (BEH) 1,7 µm 100 mm × 2,1 mm	EM-QQQ (SRM)	DiPT, DMT, DPT, 4-OH-MET	169
<b>Método de detección LC-MS/MS para anfetaminas, triptaminas y piperazinas en plasma/ suero</b>	SPE	HPLC	Columna Synergi Polar RP (150 mm × 2 mm id, 4 µm)	EM-QQQ (MRM)	AMT, DiPT, DPT, DMT, MiPT, 5-MeO-DMT	170
<b>Método rápido de LC-MS / MS para el cribado selectivo de 132 NSP en el cabello.</b>	pulverización del cabello en metanol acidificado	HPLC	Columna Kinetex C18 (4,6 mm x 50 mm, tamaño de partícula de 2,6 mm)	MS/MS	DMT	116
<b>Prevalencia de NSP en conductores seleccionados positivos para una droga</b>	LLE	HPLC	--	MS / MS	5-MeO-DALT, 4-AcO-DiPT	171

ilícita clásica, mediante análisis de sangre						
Proyecto STRIDA (Suecia) Identificación de NSP en muestras de orina y sangre por método LC-MS / MS	PP (sangre) Dilución en orina	HPLC	Columna C18 híbrida puenteada de etileno (BEH) de 1,7- $\mu$ m 100 mm $\times$ 2,1 mm	EM-QQQ (SRM)	4-OH-DMT, 4-OH-MET	172
Separación de estándares	--	HPLC	250 $\times$ 4.6 mm, 5 $\mu$ m, Cosmosil 5 C-18 MS	UV (280 nm), IT-MS / MS (ESI +);	AMT, DMT, 5-MeO-AMT, DET, DPT, DBT, DiPT, 5-MeO-DMT, 5-MeO-DiPT	173
Síntesis y caracterización analítica de una ruta sintética que incluye precursores	--	CG	30 m $\times$ 0.25 mm, 0.25 $\mu$ m, CP-Sil 8 CB Low Bleed / MS	QQQ-MS y CID, TOF (ESI +), TI-MS (EI), RMN 1-D/2-D TI-MS (CI-MS / MS)	5-MeO-DiPT Y productos secundarios	174
Un enfoque analítico para la identificación forense de diferentes clases de NSP en cristal y polvo incautados	Dilución	CG HPLC	Columna capilar J & W 5% fenil-metilsilicona (17 m $\times$ 0.2 mm id, espesor de película de 0.33 $\mu$ m)	EM-Q (barrido completo) Orbitrap	5-MeO-DALT , 5-MeO-MiPT	175

*Tabla 28 Métodos analíticos desarrollados y validados para análisis cualitativo y cuantitativo de NSP incluyendo Derivados de triptamina, al 2017. Modificada y traducida de Brand (2010) y Tittarelli (2015). Actualizada con las Fuentes: Rasanen (2014), Lee (2016), Taschwer (2016), Vaiano (2016), (Boumba (2017), (Lehmann (2017), Nachon-Phanithavong (2017), y Odoardi (2017).*

*Abreviaturas: ATR, reflectancia total atenuada; CE, electroforesis capilar; CID, disociación inducida por colisión; CLND, detección de nitrógeno por quimioluminiscencia; DAD, detección de matriz de diodos; IDA, adquisición independiente de la información; IE, ionización de electrones; ESI, ionización por Electrospray; FIA, análisis de inyección de flujo; FID, detección*

*de ionización de llama; FL, fluorescencia; FT-IR, infrarrojo de transformada de Fourier; GC, cromatografía de gases; HPLC, cromatografía líquida de alta resolución; IT, trampa de iones; LLE, extracción líquido - líquido; MALDI, desorción / ionización láser asistida por matriz; MEKC, cromatografía electrocinética micelar; MRM, monitoreo de reacción múltiple; MS, espectrometría de masas; MS/MS, Espectrometría de masas en tándem ( $MS^n$ ,  $MS^2 = MS/MS$ ); PIS, iones precursores seleccionados; PP, precipitación de proteínas; RMN, resonancia magnética nuclear; Q, cuadrupolo simple; QQQ, cuadrupolo triple; SIM, monitoreo de iones seleccionados; SPE, extracción en fase sólida; SRM, monitoreo de reacción seleccionado; TLC, cromatografía en capa fina; TOF, tiempo de vuelo; UPLC, Cromatografía líquida de ultra-rendimiento; (UV) LIF, (ultravioleta) fluorescencia inducida por láser; UV-Vis, Ultravioleta-visible, CZE-UV: ultravioleta de electroforesis de zona capilar.*