



Consejo Económico y Social

Distr. general
1 de febrero de 2019
Español
Original: inglés

Comisión de Estupefacientes

62º período de sesiones

Viena, 14 a 22 de marzo de 2019

Tema 9 a) del programa provisional*

Aplicación de los tratados de fiscalización internacional de drogas: cambios en el alcance de la fiscalización de sustancias

Cambios en el alcance de la fiscalización de sustancias: recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre las propuestas de fiscalización de nuevas sustancias y medicamentos psicoactivos

Nota de la Secretaría

Resumen

En el presente documento figuran las recomendaciones formuladas a la Comisión de Estupefacientes para que adopte medidas con arreglo a los tratados de fiscalización internacional de drogas.

De conformidad con el artículo 3 de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972, la Comisión tendrá ante sí, para proceder a su examen, una recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) relativa a la inclusión del parafluorobutirilfentanilo, el ortofluorofentanilo, el metoxiacetilfentanilo y el ciclopropilfentanilo en la Lista I de dicha Convención.

De conformidad con el artículo 2 del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, la Comisión tendrá ante sí, para proceder a su examen, una recomendación de la OMS relativa a la inclusión de las sustancias ADB-FUBINACA, FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA), CUMIL-4CN-BINACA, ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA) y *N*-etilnorpentilona (efilona) en la Lista II de dicho Convenio.

* E/CN.7/2019/1.



I. Examen de la notificación de la Organización Mundial de la Salud relativa a la inclusión de sustancias en las Listas de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972

1. De conformidad con el artículo 3, párrafos 1 y 3, de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972, el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su comunicación de fecha 24 de enero de 2019 (recibida el 28 de enero de 2019), notificó al Secretario General de las Naciones Unidas la recomendación de la OMS de incluir el parafluorobutirilfentanilo, el ortofluorofentanilo, el metoxiacetilfentanilo y el ciclopropilfentanilo en la Lista I de dicha Convención (el extracto correspondiente de esta notificación figura en el anexo).

2. Con arreglo a las disposiciones del artículo 3, párrafo 2, de la Convención de 1961, el Secretario General transmitió a todos los Gobiernos una nota verbal de fecha 1 de febrero de 2019 en la que se adjuntaban la notificación y la información presentada por la OMS en apoyo de sus recomendaciones. El 29 de enero de 2019, la Secretaría transmitió oficialmente y por adelantado la notificación y la información presentada por la OMS en apoyo de esas recomendaciones a todas las misiones permanentes ante las Naciones Unidas en Viena. Las recomendaciones habían sido expuestas por el representante de la OMS durante la continuación del 61^{er} período de sesiones de la Comisión de Estupefacientes, que se celebró en Viena del 5 al 7 de diciembre de 2018.

Medidas que podría adoptar la Comisión de Estupefacientes

3. La Comisión de Estupefacientes tiene ante sí la notificación del Director General de la OMS, para proceder a su examen de conformidad con el artículo 3, párrafo 3 iii), de la Convención de 1961, que dice lo siguiente:

Si la Organización Mundial de la Salud comprueba que dicha sustancia se presta a uso indebido o puede producir efectos nocivos parecidos a los de los estupefacientes de las Listas I o II, o que puede ser transformada en un producto que se preste a un uso indebido similar o que pueda producir efectos nocivos semejantes, comunicará su dictamen a la Comisión, la cual podrá, de conformidad con la recomendación de la Organización Mundial de la Salud, decidir que se incluya dicha sustancia en la Lista I o en la Lista II.

4. En lo relativo al proceso de toma de decisiones, se señala a la atención de la Comisión el artículo 58 del reglamento de las comisiones orgánicas del Consejo Económico y Social, que establece que las decisiones de la Comisión se tomarán por mayoría de los miembros que estén presentes y emitan un voto a favor o en contra. Los miembros que se abstengan de votar serán considerados no votantes.

5. En consecuencia, la Comisión debería decidir:

- a) si desea o no incluir el parafluorobutirilfentanilo en la Lista I de la Convención de 1961;
- b) si desea o no incluir el ortofluorofentanilo en la Lista I de la Convención de 1961;
- c) si desea o no incluir el metoxiacetilfentanilo en la Lista I de la Convención de 1961;
- d) si desea o no incluir el ciclopropilfentanilo en la Lista I de la Convención de 1961.

II. Examen de una notificación de la Organización Mundial de la Salud relativa a la inclusión de sustancias en las Listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971

6. De conformidad con el artículo 2, párrafos 1 y 4, del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, el Director General de la OMS, en su comunicación de fecha 24 de enero de 2018 (recibida el 28 de enero de 2019), notificó al Secretario General la recomendación de la OMS de incluir las sustancias ADB-FUBINACA, FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA), CUMIL-4CN-BINACA, ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA) y *N*-etilnorpentilona (efilona) en la Lista II de dicho Convenio (el extracto correspondiente de esa notificación figura en el anexo).

7. Con arreglo a las disposiciones del artículo 2, párrafo 2, del Convenio de 1971, el Secretario General transmitió a todos los Gobiernos una nota verbal de fecha 1 de febrero de 2019 en la que se adjuntaban la notificación y la información presentada por la OMS en apoyo de sus recomendaciones. El 29 de enero de 2019, la Secretaría transmitió oficiosamente y por adelantado la notificación y la información presentada por la OMS en apoyo de esas recomendaciones a todas las misiones permanentes ante las Naciones Unidas en Viena. Las recomendaciones habían sido expuestas por el representante de la OMS durante la continuación del 61^{er} período de sesiones de la Comisión de Estupefacientes, que se celebró en Viena del 5 al 7 de diciembre de 2018.

Medidas que podría adoptar la Comisión de Estupefacientes

8. La Comisión de Estupefacientes tiene ante sí la notificación del Director General de la OMS para proceder a su examen de conformidad con el artículo 2, párrafo 5, del Convenio de 1971, que dice lo siguiente:

La Comisión, teniendo en cuenta la comunicación de la Organización Mundial de la Salud, cuyos dictámenes serán determinantes en cuestiones médicas y científicas, y teniendo presentes los factores económicos, sociales, jurídicos, administrativos y de otra índole que considere oportunos, podrá agregar la sustancia a la Lista I, II, III o IV. La Comisión podrá solicitar ulterior información de la Organización Mundial de la Salud o de otras fuentes adecuadas.

9. En lo que atañe al proceso de adopción de decisiones, se señala a la atención de la Comisión el artículo 17, párrafo 2, del Convenio de 1971, en que se dispone que las decisiones de la Comisión previstas en los artículos 2 y 3 se adoptarán por una mayoría de dos tercios de los miembros de la Comisión. Desde un punto de vista práctico, esto significa que, para que se adopte una decisión, se requiere el voto afirmativo de por lo menos 35 miembros de la Comisión.

10. En consecuencia, la Comisión debería decidir:

a) si desea incluir la ADB-FUBINACA en la Lista II del Convenio de 1971 o, de lo contrario, qué otras medidas serían necesarias;

b) si desea incluir el FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA) en la Lista II del Convenio de 1971 o, de lo contrario, qué otras medidas serían necesarias;

c) si desea incluir la CUMIL-4CN-BINACA en la Lista II del Convenio de 1971 o, de lo contrario, qué otras medidas serían necesarias;

d) si desea incluir la ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA) en la Lista II del Convenio de 1971 o, de lo contrario, qué otras medidas serían necesarias;

e) si desea incluir la *N*-etilnorpentilona (efilona) en la Lista II del Convenio de 1971 o, de lo contrario, qué otras medidas serían necesarias.

Anexo

Texto extraído de la notificación de fecha 24 de enero de 2019 dirigida al Secretario General por el Director General de la Organización Mundial de la Salud relativa a nuevas sustancias y medicamentos psicoactivos: inclusión de sustancias en las Listas de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972, y del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, incluido el fragmento pertinente del informe de la 41ª reunión del Comité de Expertos en Farmacodependencia

En relación con el artículo 3, párrafos 1 y 3, de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972, y el artículo 2, párrafos 1 y 4, del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, tengo el honor de presentar las recomendaciones formuladas por el Comité de Expertos en Farmacodependencia en su 41ª reunión con respecto a nuevas sustancias psicoactivas y a dos medicamentos analgésicos, el tramadol y la pregabalina, según se indica a continuación:

Nuevas sustancias psicoactivas

Sustancias cuya inclusión se recomienda en la Lista I de la Convención de 1961:

Parafluorobutirilfentanilo

Denominación química:

N-(4-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]butanamida

Ortofluorofentanilo

Denominación química:

N-(2-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propanamida

Metoxiacetilfentanilo

Denominación química:

2-metoxi-*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]acetamida

Ciclopropilfentanilo

Denominación química:

N-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida

Sustancias cuya inclusión se recomienda en la Lista II del Convenio de 1971:

ADB-FUBINACA

Denominación química:

N-[2*S*]-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-carboxamida

FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA)

Denominación química:

metil(2*S*)-2-({1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-carbonil}amino)-3-metilbutanoato

CUMIL-4CN-BINACA

Denominación química:

1-(4-cianobutil)-*N*-(2-fenilpropan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida

ADB-CHMINACA (MAB-CHMINACA)

Denominación química:

N-[2*S*]-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida

N-Etilnorpentilona (efilona)

Denominación química:

1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)pentan-1-ona

Sustancias que se recomienda mantener bajo vigilancia:

Parametoxibutirilfentanilo

Denominación química:

N-(4-metoxifenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]-butanamida

Medicamentos

Sustancias que se recomienda mantener bajo vigilancia:

Pregabalina

Denominación química:

ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico

Tramadol

Denominación química:

(1*R**, 2*R**)-2-[(dimetilamino)metil-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol

Los dictámenes y conclusiones en que se basan se exponen en detalle en el informe sobre la 41ª reunión del Comité de Expertos en Farmacodependencia.

Fragmento del informe de la 41ª reunión del Comité de Expertos en Farmacodependencia**1. Análogos del fentanilo****1.1 Parafluorobutirilfentanilo***Identificación de la sustancia*

El parafluorobutirilfentanilo (*N*-(4-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]butanamida) es un análogo sintético del analgésico opioide fentanilo. Las muestras obtenidas en incautaciones y de otras fuentes sugieren que el parafluorobutirilfentanilo puede presentarse en forma de polvos, comprimidos, nebulizadores nasales y preparados para vaporización.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

El parafluorobutirilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico directo basado en la información señalada a la atención de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el sentido de que esa sustancia entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El parafluorobutirilfentanilo se une a los receptores de opioides μ con gran selectividad respecto de los receptores de opioides κ y δ ; se ha demostrado que actúa como agonista parcial en los receptores de opioides μ . En animales, produce efectos típicos de los opioides como la analgesia, con una potencia intermedia entre la de la morfina y la del fentanilo. En los casos de intoxicación no mortal en seres humanos, el parafluorobutirilfentanilo ha dado lugar a signos y síntomas como desorientación,

dificultad para hablar, marcha inestable, hipotensión y constricción de las pupilas, que son compatibles con el mecanismo de acción de los opioides.

El parafluorobutirilfentanilo se puede convertir fácilmente en su isómero *p*-fluoroisobutirilfentanilo (*N*-(4-fluorofenil)-2-metil-*N*-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]propanamida), uno de los opioides incluidos en la Lista I de la Convención de 1961.

Potencial de dependencia

No hay estudios sobre el potencial de dependencia de esta sustancia en seres humanos o animales de laboratorio. Sin embargo, atendiendo a su mecanismo de acción, cabe esperar que el parafluorobutirilfentanilo dé lugar a una dependencia similar a la que producen otros opioides.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

No hay estudios controlados sobre el potencial de uso indebido del parafluorobutirilfentanilo, y se dispone de muy poca información sobre el alcance de ese uso. La sustancia se ha detectado en muestras biológicas procedentes de casos de intoxicación tanto mortales como no mortales. Se han notificado casos de muerte en algunos países donde la sustancia se ha detectado en fluidos biológicos combinada con otras drogas, entre ellos casos en que la muerte se ha atribuido a los efectos del parafluorobutirilfentanilo.

Utilidad terapéutica

No se sabe que el parafluorobutirilfentanilo tenga usos terapéuticos.

Recomendación

El parafluorobutirilfentanilo es un agonista de los receptores de opioides que tiene un importante potencial de generar dependencia y probabilidad de ser objeto de uso indebido. Los escasos datos disponibles indican que presenta los efectos adversos típicos de los opioides, entre ellos la posibilidad de producir la muerte por depresión respiratoria. El parafluorobutirilfentanilo ha causado daños considerables y carece de utilidad terapéutica. Dado que se presta a un uso indebido similar y produce efectos nocivos parecidos a los de muchos otros opioides incluidos en la Lista I de la Convención de 1961:

Recomendación 1.1: El Comité recomendó que el parafluorobutirilfentanilo (*N*-(4-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]butanamida) fuera incluido en la Lista I de la Convención de 1961.

1.2 Parametoxibutirilfentanilo

Identificación de la sustancia

El parametoxibutirilfentanilo (*N*-(4-metoxifenil)-*N*-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]butanamida) es un análogo sintético del analgésico opioide fentanilo. Las muestras obtenidas en incautaciones y de otras fuentes sugieren que el parametoxibutirilfentanilo puede presentarse en forma de polvo, comprimidos y nebulizadores nasales.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

El parametoxibutirilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención de la OMS según la cual el parametoxibutirilfentanilo entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El parametoxibutirilfentanilo se une a los receptores de opioides μ con gran selectividad respecto de los receptores de opioides κ y δ ; se ha demostrado que actúa como agonista

parcial en los receptores de opioides μ . En animales, produce los efectos típicos de los opioides, como la analgesia; en algunos ensayos ha demostrado tener una potencia mayor que la de la morfina y próxima a la del fentanilo.

Entre las características clínicas de las intoxicaciones en las que participa el parametoxibutirilfentanilo, se han comunicado los típicos efectos de reducción del nivel de consciencia, depresión respiratoria y constricción de las pupilas causados por los opioides. En algunos casos, se demostró que el tratamiento con el antagonista opioide naloxona revertía la depresión respiratoria inducida por la sustancia. Si bien esto concuerda con el mecanismo de acción de los opioides, cabe señalar que en todos esos casos estaba presente al menos otro opioide.

Potencial de dependencia

No hay estudios sobre el potencial de dependencia de esta sustancia en seres humanos o animales de laboratorio. Sin embargo, atendiendo a su mecanismo de acción, cabe esperar que el parametoxibutirilfentanilo dé lugar a una dependencia similar a la que producen otros opioides.

Uso indebido real o pruebas de la probabilidad de uso indebido

No se han hecho estudios controlados sobre el potencial de uso indebido del parametoxibutirilfentanilo, y se dispone de muy poca información sobre el alcance de ese uso. Se ha detectado parametoxibutirilfentanilo en muestras biológicas procedentes de un número limitado de casos de intoxicación aguda. Las características clínicas comunicadas concuerdan con los efectos que producen los opioides, entre ellos la depresión respiratoria. Sin embargo, en todos los casos documentados de incidentes adversos graves asociados con el consumo de parametoxibutirilfentanilo se detectaron otros derivados del fentanilo, por lo que no es posible determinar con claridad qué papel tuvo el parametoxibutirilfentanilo.

Aplicaciones y utilidad terapéutica

No se sabe que el parametoxibutirilfentanilo tenga usos terapéuticos.

Recomendación

La escasa información disponible indica que el parametoxibutirilfentanilo es un opioide, análogo del analgésico opioide fentanilo. Hay datos sobre su uso en un número reducido de países; se han notificado pocos casos de intoxicación y ningún caso de muerte. En los casos de intoxicación, la función del parametoxibutirilfentanilo no pudo determinarse claramente debido a la presencia de otros opioides. Carece de utilidad terapéutica. En este momento, hay pocas pruebas de que el parametoxibutirilfentanilo esté causando daños considerables que justifiquen que sea sometido a fiscalización internacional.

Recomendación 1.2: El Comité recomendó que el parametoxibutirilfentanilo (*N*-(4-metoxifenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]butanamida) fuera sometido a vigilancia por parte de la Secretaría de la OMS.

1.3 Ortofluorofentanilo

Identificación de la sustancia

El ortofluorofentanilo (*N*-(2-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propanamida) es un análogo sintético del analgésico opioide fentanilo. Tiene dos isómeros de posición (parafluorofentanilo y metafluorofentanilo).

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

El ortofluorofentanilo no ha sido sometido con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico directo basado en la información señalada a la atención de

la OMS según la cual el ortofluorofentanilo entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

Los datos relativos a la unión a receptores muestran que el ortofluorofentanilo se une a los receptores de opioides μ con gran selectividad respecto de los receptores de opioides κ y δ . En la literatura científica no se disponía de estudios preclínicos o clínicos. Con todo, las características clínicas observadas en casos de intoxicación no mortales incluyen efectos característicos de los opioides, como pérdida del conocimiento, constricción de las pupilas y depresión respiratoria. Los efectos del ortofluorofentanilo responden a la administración del antagonista opioide naloxona, lo que viene a confirmar su mecanismo de acción como agonista opioide.

Potencial de dependencia

No hay estudios sobre el potencial de dependencia del ortofluorofentanilo en seres humanos o animales de laboratorio. Sin embargo, atendiendo a su mecanismo de acción, cabe esperar que dé lugar a una dependencia similar a la que producen otros opioides.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

No se dispone de estudios preclínicos o clínicos que permitan evaluar la probabilidad de uso indebido del ortofluorofentanilo. Hay pruebas de uso procedentes de varios países, entre ellas incautaciones en Europa y los Estados Unidos de América. Se han comunicado varios casos confirmados de muertes relacionadas con la sustancia. El ortofluorofentanilo se está comercializando como heroína o adulterante de heroína. Varios casos de muerte se han asociado con esta sustancia (1 en Europa y 16 en los Estados Unidos desde 2016). A consecuencia de la reacción cruzada del ortofluorofentanilo con los inmunoensayos ordinarios del fentanilo, es posible que las muertes debidas al ortofluorofentanilo hayan sido atribuidas al fentanilo y, por consiguiente, la cifra de muertes registradas por ortofluorofentanilo sea inferior a la real. Varios países de distintas partes del mundo han sometido el ortofluorofentanilo a fiscalización.

Utilidad terapéutica

No se sabe que el ortofluorofentanilo tenga usos terapéuticos.

Recomendación

El ortofluorofentanilo es un agonista de los receptores de opioides que tiene un importante potencial de generar dependencia y probabilidad de ser objeto de uso indebido. Los escasos datos disponibles indican que presenta los efectos adversos típicos de los opioides, entre ellos la posibilidad de producir la muerte por depresión respiratoria. El ortofluorofentanilo ha causado daños considerables y carece de utilidad terapéutica. Dado que se presta a un uso indebido similar y produce efectos nocivos parecidos a los de muchos otros opioides que figuran en la Lista I de la Convención de 1961:

Recomendación 1.3: El Comité recomendó que el ortofluorofentanilo (*N*-(2-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propanamida) fuera incluido en la Lista I de la Convención de 1961.

1.4 Metoxiacetilfentanilo

Identificación de la sustancia

El metoxiacetilfentanilo (2-metoxi-*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]acetamida) es un análogo sintético del opioide fentanilo. Las muestras obtenidas en incautaciones y de otras fuentes sugieren que el metoxiacetilfentanilo puede presentarse en forma de polvo, líquidos y comprimidos.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

El metoxiacetilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención de la OMS según la cual el metoxiacetilfentanilo entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El metoxiacetilfentanilo se une a los receptores de opioides μ con gran selectividad respecto de los receptores de opioides κ y δ ; se ha demostrado que actúa como agonista en los receptores de opioides μ . En animales, produce analgesia con una potencia superior a la de la morfina y similar a la del fentanilo. La analgesia resultaba bloqueada por el antagonista opioide naltrexona, lo que confirmó su mecanismo de acción opioide.

En las personas que usan metoxiacetilfentanilo, el riesgo agudo más grave para la salud es la depresión respiratoria, que en caso de sobredosis puede llevar a un paro respiratorio y a la muerte. Esto concuerda con el mecanismo de acción de los opioides.

Potencial de dependencia

No hay estudios sobre el potencial de dependencia de esta sustancia en seres humanos o animales de laboratorio. Sin embargo, atendiendo a su mecanismo de acción, cabe esperar que el metoxiacetilfentanilo dé lugar a una dependencia similar a la que producen otros opioides.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

En el modelo animal de discriminación de drogas para medir los efectos subjetivos de las drogas, el metoxiacetilfentanilo produjo efectos similares a los de la morfina. También redujo los niveles de actividad; tanto los efectos de discriminación como los de reducción de la tasa de respuesta eran bloqueados por el antagonista opioide naltrexona. A tenor de su acción en los receptores y de esos efectos en los modelos animales, cabe esperar que el metoxiacetilfentanilo sea objeto de uso indebido de manera comparable a la de otros opioides.

Hay pruebas de que el metoxiacetilfentanilo se ha utilizado por inyección y por insuflación nasal de la forma en polvo. Se ha notificado gran número de incautaciones de esta sustancia en Europa y los Estados Unidos. Se han comunicado varias muertes en Europa y los Estados Unidos en las que se detectó metoxiacetilfentanilo en muestras *post mortem*. Si bien había otras drogas presentes en la mayoría de los casos, se consideró que el metoxiacetilfentanilo había sido la causa de la muerte o uno de los principales factores que contribuyeron a la muerte en una proporción importante de ellos. Varios países han sometido el metoxiacetilfentanilo a fiscalización en su legislación nacional.

Utilidad terapéutica

No se sabe que el metoxiacetilfentanilo tenga usos terapéuticos.

El Comité consideró que el metoxiacetilfentanilo es una sustancia con elevado potencial de uso indebido y dependencia. Es un agonista opioide más potente que la morfina; su consumo ha contribuido a numerosas muertes en diferentes regiones. No tiene ninguna utilidad terapéutica y representa un peligro considerable para la salud pública. El Comité consideró que las pruebas que demuestran el uso indebido de esta sustancia justifican que sea sometida a fiscalización internacional.

Recomendación 1.4: El Comité recomendó que el metoxiacetilfentanilo (2-metoxi-*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]acetamida) fuera incluido en la Lista I de la Convención de 1961.

1.5 Ciclopropilfentanilo

Identificación de la sustancia

El ciclopropilfentanilo (*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida) es un análogo sintético del opioide fentanilo. Las muestras obtenidas en incautaciones y de otras fuentes sugieren que el ciclopropilfentanilo puede presentarse en forma de polvos, líquidos y comprimidos.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

El ciclopropilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención de la OMS según la cual el ciclopropilfentanilo entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El ciclopropilfentanilo se une selectivamente a los receptores de opioides μ en comparación con los receptores de opioides δ y κ . No se dispone de más información sobre la actividad y los efectos del ciclopropilfentanilo a partir de estudios controlados. Teniendo en cuenta su papel en numerosas muertes, como se describe a continuación, es razonable considerar que el ciclopropilfentanilo actúa como agonista del receptor de opioides μ de manera similar a la morfina y el fentanilo.

Potencial de dependencia

No existen estudios preclínicos o clínicos publicados en la literatura científica sobre la dependencia del ciclopropilfentanilo. Sin embargo, atendiendo a su mecanismo de acción, cabe esperar que el ciclopropilfentanilo dé lugar a dependencia del mismo modo que otros opioides.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

Se han notificado numerosas incautaciones de ciclopropilfentanilo en países de diferentes regiones. En algunos países, la sustancia figura entre los análogos del fentanilo que más comúnmente se han detectado en muestras *post mortem*. En casi todos los casos, se determinó que el ciclopropilfentanilo había causado la muerte o contribuido a ella, incluso en presencia de otras sustancias.

Utilidad terapéutica

No se sabe que el ciclopropilfentanilo tenga usos terapéuticos.

Recomendación

Las pruebas disponibles indican que el ciclopropilfentanilo tiene mecanismos de acción y efectos propios de los opioides. Su tráfico ha estado muy extendido y se ha utilizado por varias vías de administración diferentes. Su consumo se ha asociado a gran número de muertes documentadas; en la mayoría de ellas fue la principal causa de muerte. El ciclopropilfentanilo no tiene ningún uso terapéutico conocido y se ha asociado con daños considerables.

Recomendación 1.5: El Comité recomendó que el ciclopropilfentanilo (*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]ciclopropancarboxamida) fuera incluido en la Lista I de la Convención de 1961.

2. Cannabinoides sintéticos

2.1 ADB-FUBINACA

Identificación de la sustancia

La ADB-FUBINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-carboxamida) puede encontrarse en forma de polvo, en solución o rociado sobre material vegetal que imita el aspecto del cannabis. Se vende en forma de incienso a base de hierbas o como producto de marca con diversos nombres.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

La ADB-FUBINACA no ha sido sometida con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención de la OMS según la cual la ADB-FUBINACA entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La ADB-FUBINACA es similar a otros agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos que actualmente están incluidos en las Listas del Convenio de 1971. Los estudios realizados *in vitro* demuestran que se une a los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ con actividad de agonista completo. La eficacia y la potencia de la ADB-FUBINACA son considerablemente mayores que las del Δ^9 -THC. Entre las características clínicas de la intoxicación que se han comunicado figuran confusión, agitación, somnolencia, hipertensión y taquicardia, similares a las correspondientes a otros agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos.

Potencial de dependencia

No se dispuso de estudios experimentales controlados en los que se examinara el potencial de dependencia de la ADB-FUBINACA en seres humanos o animales. Sin embargo, a tenor de su acción en el sistema nervioso central como agonista completo del receptor CB₁, cabe esperar que la ADB-FUBINACA produzca dependencia de manera similar a la del cannabis o más pronunciada.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

La ADB-FUBINACA se vende y consume como sustituto del cannabis. Invariablemente se fuma o se inhalan sus vapores (mediante un cigarrillo electrónico), pero dadas las características de los productos cannabinoides sintéticos (los componentes de la droga se incorporan a material de origen vegetal), los usuarios no saben qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos. Los datos procedentes de estudios de casos en los que se ha detectado ADB-FUBINACA en muestras biológicas han demostrado que el uso de esta sustancia ha contribuido a graves reacciones adversas en seres humanos, incluso la muerte. Sin embargo, se observó asimismo que otras sustancias, incluidos otros cannabinoides sintéticos, también estaban presentes en la orina o la sangre después de intoxicaciones no mortales y mortales y/o en el producto utilizado. Se han comunicado pruebas del uso de esta sustancia en Europa, Asia y los Estados Unidos. En reconocimiento del uso indebido de que es objeto y de los perjuicios asociados a esta sustancia, la ADB-FUBINACA ha sido sometida a fiscalización nacional en varios países de distintas regiones.

Aplicaciones y utilidad terapéutica

Actualmente no existen usos médicos o veterinarios aprobados de la ADB-FUBINACA.

Recomendación

La ADB-FUBINACA es un agonista de los receptores de cannabinoides sintéticos que se consume fumando material de origen vegetal rociado con la sustancia o inhalando

sus vapores después de la aplicación de calor. Su mecanismo de acción indica que puede generar dependencia y que es probable que se utilice de forma indebida. Su consumo se ha asociado a distintos efectos adversos graves, entre ellos la muerte. Esos efectos de la ADB-FUBINACA son similares a los que producen otros cannabinoides sintéticos que tienen el mismo mecanismo de acción y que están incluidos en la Lista II del Convenio de 1971. La ADB-FUBINACA no tiene utilidad terapéutica alguna.

Recomendación 2.1: El Comité recomendó que la ADB-FUBINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-carboxamida) fuera incluida en la Lista II del Convenio de 1971.

2.2 FUB-AMB

Identificación de la sustancia

El FUB-AMB (denominación química: metil(2*S*)-2-({1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-carbonil}amino)-3-metilbutanoato) es un cannabinoide sintético que también recibe los nombres MMB-FUBINACA y AMB-FUBINACA. El FUB-AMB se presenta en forma de polvo, en solución o rociado sobre material de origen vegetal que imita el aspecto del cannabis. Se vende en forma de incienso a base de hierbas o como producto de marca con diversos nombres.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

El FUB-AMB no ha sido sometido con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención de la OMS según la cual el FUB-AMB entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El FUB-AMB es similar a otros agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos que actualmente están incluidos en las Listas del Convenio de 1971. Los estudios realizados *in vitro* demuestran que se une a los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ con actividad de agonista completo. La eficacia y la potencia del FUB-AMB es considerablemente mayor que la del Δ^9 -THC y tiene los mismos efectos que otros cannabinoides sintéticos, entre ellos una grave depresión del sistema nervioso central, que produce lentitud en el comportamiento y el habla.

Potencial de dependencia

No se dispuso de estudios experimentales controlados que examinaran el potencial de dependencia del FUB-AMB en seres humanos o animales. Sin embargo, a tenor de su acción en el sistema nervioso central como agonista completo del receptor CB₁, cabe esperar que el FUB-AMB produzca dependencia de manera similar a la del cannabis o más pronunciada.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

En consonancia con su actividad agonista de los receptores de cannabinoides CB₁, el FUB-AMB produce una sustitución completa dependiente de la dosis de los efectos de estímulo discriminativo del Δ^9 -THC en ratones por distintas vías de administración. Esto sugiere que su potencial de uso indebido es al menos tan alto como el del Δ^9 -THC.

Se han comunicado pruebas del uso de FUB-AMB en Europa, los Estados Unidos y Nueva Zelanda. Normalmente se fuma o se inhalan sus vapores (mediante un cigarrillo electrónico), pero dadas las características de los productos cannabinoides sintéticos (los componentes de la droga se incorporan a material de origen vegetal), los usuarios no saben qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos.

El uso de FUB-AMB quedó confirmado en estudios de casos de una intoxicación masiva en los Estados Unidos en la que el síntoma predominante fue una depresión grave del sistema nervioso central, que daba lugar a lentitud en el comportamiento y el habla. Se informó de que en Nueva Zelanda habían ocurrido al menos 20 muertes relacionadas con el uso de FUB-AMB. Se señaló que las cantidades de FUB-AMB en los productos confiscados eran de 2 a 25 veces mayores que las registradas en los incidentes ocurridos en los Estados Unidos.

Utilidad terapéutica

Actualmente no existen usos médicos o veterinarios aprobados del FUB-AMB.

Recomendación

El FUB-AMB es un agonista de los receptores de cannabinoides sintéticos que se consume fumando material de origen vegetal rociado con la sustancia o inhalando sus vapores después de la aplicación de calor. Su mecanismo de acción sugiere que puede generar dependencia y que es probable que se utilice de forma indebida. Su consumo se ha asociado a una serie de efectos adversos graves, entre ellos la muerte. Su mecanismo de acción y los métodos de uso son similares a los de otros cannabinoides sintéticos incluidos en la Lista II del Convenio de 1971. El FUB-AMB carece de utilidad terapéutica.

Recomendación 2.2: El Comité recomendó que el FUB-AMB (denominación química: metil(2*S*)-2-({1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-carbonil}amino)-3-metilbutanoato) fuera incluido en la Lista II del Convenio de 1971.

2.3 ADB-CHMINACA

Identificación de la sustancia

La ADB-CHMINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida) es un cannabinoide sintético que también se conoce como MAB-CHMINACA. Esta sustancia se presenta en forma de polvo, en solución o rociada sobre material de origen vegetal que imita el aspecto del cannabis. Se vende en forma de incienso a base de hierbas o como producto de marca con diversos nombres.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

La ADB-CHMINACA no ha sido sometida con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención de la OMS según la cual la ADB-CHMINACA entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La ADB-CHMINACA es similar a otros agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos que actualmente están incluidos en las Listas del Convenio de 1971. Los estudios realizados in vitro demuestran que se une a los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ con actividad de agonista completo. La eficacia y la potencia de la ADB-CHMINACA son considerablemente mayores que las del Δ⁹-THC; figura entre los cannabinoides sintéticos más potentes que se han estudiado hasta la fecha. Tiene el mismo perfil de efectos mediados por el sistema nervioso central que otros cannabinoides sintéticos. La ADB-CHMINACA muestra en ratones una actividad locomotora reducida dependiente del tiempo y de la dosis, con un rápido inicio de la acción y efectos duraderos.

Entre los signos y síntomas de intoxicación derivados del uso de la ADB-CHMINACA se han observado taquicardia, falta de reacción, agitación, combatividad, convulsiones, hiperémesis, dificultad para hablar, delirio y muerte súbita. Todos ellos concuerdan con los efectos de otros cannabinoides sintéticos.

Potencial de dependencia

No se dispuso de estudios experimentales controlados que examinaran el potencial de dependencia de la ADB-CHMINACA en seres humanos o animales. Sin embargo, a tenor de su acción en el sistema nervioso central como agonista completo del receptor CB₁, cabe esperar que la ADB-CHMINACA produzca dependencia de manera similar a la del cannabis o más pronunciada.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

En consonancia con su actividad agonista de los receptores de cannabinoides CB₁, la ADB-CHMINACA actuaba como sustituto completo del Δ⁹-THC en ensayos de discriminación de drogas. Esto sugiere que su potencial de uso indebido es al menos tan alto como el del Δ⁹-THC.

Se han comunicado pruebas del consumo de ADB-CHMINACA en Europa, los Estados Unidos y el Japón, entre ellos casos de conducción de vehículos bajo los efectos de la sustancia. Invariablemente se fuma o se inhalan sus vapores (mediante un cigarrillo electrónico), pero dadas las características de los productos cannabinoides sintéticos (los componentes de la droga se incorporan a material de origen vegetal), los usuarios no saben qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos.

El consumo de ADB-CHMINACA se confirmó mediante análisis en estudios de casos de varios brotes de trastornos graves y muertes inducidos por drogas en los Estados Unidos. En Europa, entre 2014 y 2016 se notificaron 13 muertes en las que el laboratorio confirmó el uso de ADB-CHMINACA; en el Japón se notificó otro caso mortal.

Utilidad terapéutica

Actualmente no existen usos médicos o veterinarios aprobados de la ADB-CHMINACA.

Recomendación

La ADB-CHMINACA es un agonista de los receptores de cannabinoides sintéticos que se utiliza fumando material de origen vegetal rociado con la sustancia o inhalando sus vapores después de la aplicación de calor. Tiene efectos similares a los de otros agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos que figuran en la Lista II del Convenio de 1971. Su mecanismo de acción sugiere que puede generar dependencia y que es probable que se utilice de forma indebida. Su consumo ha dado lugar a numerosos casos de intoxicación grave y muerte. Hay pruebas de que la ADB-CHMINACA ha estado asociada a intoxicaciones mortales y no mortales en varios países. Esta sustancia causa daños considerables y carece de utilidad terapéutica.

Recomendación 2.3: El Comité recomendó que la ADB-CHMINACA (denominación química: *N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-[ciclohexilmetil]-1*H*-indazol-3-carboxamida) sea incluida en la Lista II del Convenio de 1971.

2.4 CUMIL-4CN-BINACA*Identificación de la sustancia*

La CUMIL-4CN-BINACA (denominación química: 1-(4-cianobutil)-*N*-(2-fenilpropan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida) es un cannabinoide sintético. Se presenta en forma de polvo, en solución o rociada sobre material de origen vegetal que imita el aspecto del cannabis. Se vende en forma de incienso a base de hierbas o como producto de marca con diversos nombres.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

La CUMIL-4CN-BINACA no ha sido sometida con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención

de la OMS según la cual la CUMIL-4CN-BINACA entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La CUMIL-4CN-BINACA es similar a otros agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos que actualmente están incluidos en las Listas del Convenio de 1971. Los estudios realizados in vitro demuestran que se une a los receptores de cannabinoides CB₁ y CB₂ con actividad de agonista completo. La eficacia y la potencia de la CUMIL-4CN-BINACA son considerablemente mayores que las del Δ⁹-THC y tiene el mismo perfil de efectos mediados por el sistema nervioso central que otros cannabinoides sintéticos. Los datos han demostrado que produce hipotermia en ratones, al igual que otros agonistas de los receptores de cannabinoides CB₁.

Potencial de dependencia

No se dispuso de estudios experimentales controlados que examinaran el potencial de dependencia de la CUMIL-4CN-BINACA en seres humanos o animales. Sin embargo, a tenor de su acción en el sistema nervioso central como agonista completo de los receptores CB₁, cabe esperar que la CUMIL-4CN-BINACA produzca dependencia de manera similar a la del cannabis o más pronunciada.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

En consonancia con su actividad como agonista de los receptores de cannabinoides CB₁, la CUMIL-4CN-BINACA se comportó como sustituto completo del Δ⁹-THC en ensayos de discriminación de drogas. Esto sugiere que su potencial de uso indebido es al menos tan elevado como el del Δ⁹-THC.

Por ahora solamente se han comunicado datos sobre el consumo de CUMIL-4CN-BINACA en Europa, pero esto puede deberse a que se notifican menos casos de los que realmente se producen, también por la falta de detección en otros países. En Europa, la CUMIL-4CN-BINACA ha sido uno de los cannabinoides sintéticos que se han incautado con más frecuencia. Invariablemente se fuma o se inhalan sus vapores (mediante un cigarrillo electrónico), pero dadas las características de los productos cannabinoides sintéticos (los componentes de la droga se incorporan a material de origen vegetal), los usuarios no saben qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos.

Se han notificado varios casos de intoxicaciones no mortales en los que intervino la CUMIL-4CN-BINACA. Se ha confirmado en el laboratorio que la sustancia estaba presente en 11 casos mortales y 5 intoxicaciones no mortales en Europa. En dos de las muertes, la CUMIL-4CN-BINACA era la única droga presente.

Aplicaciones y utilidad terapéutica

Actualmente no existen usos médicos o veterinarios aprobados de la CUMIL-4CN-BINACA.

Recomendación

La CUMIL-4CN-BINACA es un agonista de los receptores de cannabinoides sintéticos que se utiliza fumando material vegetal rociado con la sustancia o inhalando sus vapores después de la aplicación de calor, y se vende bajo diversas marcas. Sus efectos son similares a los de otros agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos incluidos en la Lista II del Convenio de 1971. Su mecanismo de acción indica su potencial para crear dependencia y la probabilidad de que se utilice de forma indebida. Hay pruebas de que la CUMIL-4CN-BINACA ha estado asociada a intoxicaciones mortales y no mortales en varios países. Esta sustancia causa daños considerables y carece de utilidad terapéutica.

Recomendación 2.4: El Comité recomendó que la CUMIL-4CN-BINACA (denominación química: 1-(4-cianobutil)-N-(2-fenilpropan-2-il)-1H-indazol-3-carboxamida) sea incluida la Lista II del Convenio de 1971.

3. Catinona

3.1 *N*-Etilnorpentilona

Identificación de la sustancia

La *N*-etilnorpentilona (denominación química: 1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)pentan-1-ona) es un análogo de catinona sintética con anillo sustituido que surgió inicialmente en los años sesenta durante las actividades encaminadas a la obtención de nuevos fármacos. Se conoce también con el nombre de efilona y a menudo se la denomina incorrectamente *N*-etilpentilona. En estado puro, la *N*-etilnorpentilona se presenta como mezcla racémica en forma de polvo o sólido cristalino. No obstante, la sustancia suele estar disponible en cápsulas, comprimidos pulverizados, píldoras o polvos que a menudo se venden como “éxtasis” o MDMA. La *N*-etilnorpentilona también puede encontrarse con su propio nombre y se anuncia para la venta al por menor en Internet.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

La *N*-etilnorpentilona no ha sido sometida con anterioridad a examen preliminar ni a examen crítico alguno por el Comité de Expertos en Farmacodependencia. Se propuso realizar un examen crítico basado en la información señalada a la atención de la OMS según la cual la *N*-etilnorpentilona entraña un riesgo grave para la salud pública y no tiene ninguna utilidad terapéutica reconocida.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La información disponible sugiere que la *N*-etilnorpentilona es un estimulante psicomotor. Los usuarios de la sustancia presentan efectos de estimulación del sistema psicomotor, entre ellos agitación, paranoia, taquicardia y sudoración, que concuerdan con los que producen otras catinonas sustituidas y otros estimulantes del sistema nervioso central. No en todos los casos de efectos adversos comunicados pudo establecerse una relación de causalidad con la *N*-etilnorpentilona por sí sola, pero hay indicios de que los efectos observados concuerdan con los que producen otros estimulantes psicomotores, incluidos algunos casos de paro cardíaco.

El mecanismo de acción molecular es similar al de las catinonas sintéticas MDPV y α -PVP, ambas incluidas en la Lista II del Convenio de 1971. Los estudios *in vitro* demostraron que la *N*-etilnorpentilona inhibía la recaptación de dopamina, noradrenalina y, en menor medida, serotonina, lo que concuerda con lo observado tanto en otras catinonas sustituidas estrechamente relacionadas que tienen probabilidad conocida de uso indebido, como en la cocaína.

No se dispone de información específica que indique que la *N*-etilnorpentilona pueda transformarse en alguna sustancia actualmente sometida a fiscalización en virtud de los tratados de fiscalización internacional de drogas.

Potencial de dependencia

No se dispuso de estudios experimentales controlados que examinaran el potencial de dependencia de la *N*-etilnorpentilona en seres humanos o animales. Sin embargo, a tenor de su acción en el sistema nervioso central, cabe esperar que la *N*-etilnorpentilona tenga capacidad para producir un estado de dependencia similar al de otros estimulantes como los incluidos en la Lista II del Convenio de 1971.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

En estudios de discriminación de drogas realizados en roedores, la *N*-etilnorpentilona sustituía por completo a la metanfetamina y la cocaína; también se demostró que aumentaba los niveles de actividad, lo que sugiere un potencial de uso indebido similar al de otros estimulantes psicomotores.

La *N*-etilnorpentilona se ha detectado en fluidos biológicos recogidos en varios casos de efectos adversos, incluidos casos de muerte. Frecuentemente se consume combinada con otras drogas. Los usuarios pueden no ser conscientes de los riesgos añadidos asociados al consumo de *N*-etilnorpentilona, ya sea por sí sola o en combinación con otras drogas. También es posible que ignoren cuál es exactamente la dosis o el compuesto que están ingiriendo.

Varios países de distintas regiones han informado sobre el uso o la detección de este compuesto en materiales incautados o en muestras biológicas obtenidas de personas, en particular en casos de conducción de vehículos bajo los efectos de la droga. Los Estados Unidos han venido comunicando un número creciente de incautaciones de *N*-etilnorpentilona durante los últimos dos años. La sustancia ha sido detectada en fluidos biológicos recogidos de víctimas de intoxicaciones mortales y no mortales; entre 2016 y 2018 se documentó un total de 125 informes toxicológicos de casos asociados a la *N*-etilnorpentilona.

En la actualidad, los datos disponibles sugieren que la *N*-etilnorpentilona puede ser objeto de uso indebido.

Utilidad terapéutica

No se sabe que la *N*-etilnorpentilona tenga usos terapéuticos.

Recomendación

La *N*-etilnorpentilona es una catinona sintética con efectos similares a los de otras catinonas sintéticas incluidas en la Lista II del Convenio de 1971. Su mecanismo de acción y sus efectos concuerdan con los de otros estimulantes del sistema nervioso central como la cocaína, lo que indica que tiene un importante potencial de dependencia y probabilidad de uso indebido. Existen pruebas de consumo de *N*-etilnorpentilona en varios países de distintas regiones, consumo que ha dado lugar a intoxicaciones mortales y no mortales. Esta sustancia causa daños considerables y carece de utilidad terapéutica. En consecuencia:

Recomendación 3.1: El Comité recomendó que la *N*-etilnorpentilona (denominación química: 1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)pentan-1-ona) sea incluida en la Lista II del Convenio de 1971.

4. Medicamentos

4.1 Pregabalina

Identificación de la sustancia

La denominación química de la pregabalina es ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

La pregabalina fue previamente examinada por el Comité de Expertos en Farmacodependencia en su 39ª reunión, celebrada en noviembre de 2017.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La pregabalina es un inhibidor de la subunidad *alfa-2-delta* que contiene canales de calcio dependientes de voltaje. Por este mecanismo, disminuye la liberación de neurotransmisores como el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P. Se ha sugerido que la pregabalina ejerce su acción terapéutica reduciendo la activación neuronal de las neuronas hiperexcitadas sin ejercer efecto alguno en la activación normal. No se conoce el mecanismo o los mecanismos por los que la pregabalina produce efectos de euforia o induce dependencia física.

A pesar de ser un análogo químico de un neurotransmisor, el ácido gamma aminobutírico (GABA), la pregabalina no influye en la actividad de este ni a través de los receptores de GABA ni a través de los receptores de benzodiazepinas. Sin embargo, se ha comprobado que la pregabalina produce efectos similares a los de algunas sustancias sometidas a fiscalización, como las benzodiazepinas, que incrementan la actividad del GABA.

Potencial de dependencia

Se ha demostrado que se desarrolla tolerancia a los efectos de la pregabalina, particularmente a los efectos euforizantes. Varios informes publicados han descrito dependencia física asociada al uso de pregabalina en seres humanos. Entre los síntomas de abstinencia que sobrevienen tras la interrupción abrupta del uso de pregabalina cabe citar insomnio, náuseas, dolor de cabeza, ansiedad, sudoración y diarrea. Los datos de que se dispone actualmente indican que la incidencia y la gravedad de los síntomas de abstinencia pueden estar relacionadas con la dosis y, por ende, los usuarios que ingieren dosis superiores al margen terapéutico normal son los más expuestos a padecer esos síntomas. En dosis terapéuticas, los síntomas de abstinencia pueden reducirse al mínimo mediante la disminución paulatina de la dosis.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

Aunque algunos estudios preclínicos basados en modelos de autoadministración y de preferencia de lugar condicionada han demostrado que la pregabalina tiene efectos reforzantes, los resultados de dichas investigaciones, tomados en conjunto, son contradictorios y no concluyentes.

En los ensayos clínicos, los pacientes han informado de euforia, aunque la tolerancia a ese efecto se desarrolla rápidamente. Las investigaciones de laboratorio en seres humanos son muy escasas y solo se ha ensayado en una muestra de la población general una dosis de pregabalina relativamente pequeña; los resultados indicaron una baja probabilidad de uso indebido. En cambio, una dosis mayor de pregabalina administrada a usuarios de alcohol o drogas sedantes/hipnóticas recibió una calificación similar a la del diazepam, lo que sugería una probabilidad de uso indebido.

La pregabalina tiene más probabilidades de ser objeto de uso indebido por parte de las personas que utilizan otras drogas psicoactivas (especialmente opioides); la probabilidad de efectos adversos en esas subpoblaciones es considerable. Entre los efectos adversos de la pregabalina cabe citar mareos, visión borrosa, falta de coordinación, problemas de atención, somnolencia, confusión y alteración del razonamiento. Otros daños relacionados con el uso de la pregabalina con fines no terapéuticos incluyen las ideas suicidas y la merma de la capacidad para conducir vehículos. En varios países se han dado casos de usuarios de pregabalina que han solicitado tratamiento por dependencia de la sustancia. Aunque la pregabalina ha sido citada como principal causa de muerte en más de 30 casos documentados de sobredosis, hay muy pocos casos de intoxicación mortal debida al uso de pregabalina por sí sola; en la inmensa mayoría de los casos intervinieron otros agentes depresivos del sistema nervioso central, como opioides y benzodiazepinas.

Hay poca información sobre el alcance y la magnitud del tráfico ilícito de pregabalina, pero hay indicios de la comercialización ilícita a través de farmacias en línea.

La pregabalina está sometida a fiscalización nacional en muchos países de distintas regiones del mundo.

Aplicaciones y utilidad terapéutica

La pregabalina se utiliza para el tratamiento del dolor neuropático, en particular la neuropatía periférica diabética dolorosa y la neuralgia postherpética, la fibromialgia, la ansiedad y el tratamiento adyuvante de las convulsiones parciales. Las indicaciones exactas para las cuales está autorizada la pregabalina varían de un país a otro. La pregabalina también se ha utilizado para afecciones como los trastornos por consumo

de sustancias, el síndrome de abstinencia alcohólica, el síndrome de piernas inquietas y las migrañas.

Recomendación

El Comité observó que en muchos países ha aumentado la preocupación por el uso indebido de la pregabalina. Se han notificado varios casos de dependencia y cada vez se comunican más efectos adversos. Si bien estos problemas se concentran en ciertas poblaciones de consumidores de drogas, en la actualidad hay pocos datos sobre el alcance de los problemas relacionados con el uso indebido de pregabalina en la población general. El Comité también observó que la pregabalina tiene usos terapéuticos autorizados para diversas afecciones médicas, entre ellas algunas para las que existen pocas opciones terapéuticas. Dadas las limitaciones de la información disponible sobre el uso indebido de pregabalina:

Recomendación 4.1: El Comité recomendó que la pregabalina (denominación química: ácido (3*S*)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico) no sea incluida en las Listas, pero que sea sometida a vigilancia por parte de la Secretaría de la OMS.

4.2 Tramadol

Identificación de la sustancia

El tramadol (denominación química: (1*R**, 2*R**)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol) es un polvo blanco amargo, cristalino e inodoro soluble en agua y en etanol. Se comercializa en forma de clorhidrato y está disponible en una variedad de preparados farmacéuticos de administración oral (comprimidos, cápsulas), sublingual (gotas), intranasal, rectal (supositorios), y por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular. También puede encontrarse en combinación con acetaminofén (paracetamol). El tramadol está disponible en preparados farmacéuticos de liberación inmediata y liberación prolongada.

Antecedentes de examen de la Organización Mundial de la Salud

El tramadol ha sido sometido al examen crítico del Comité de Expertos en Farmacodependencia en cinco ocasiones: en 1992, 2000, 2002, 2006 y 2014. El tramadol fue objeto de examen previo en la 39ª reunión del Comité, celebrada en noviembre de 2017; a la sazón se recomendó que fuera sometido a examen crítico en una reunión posterior. El Comité solicitó a la Secretaría de la OMS que reuniera datos adicionales para llevar a cabo el examen crítico, en particular información sobre el alcance de los problemas asociados al uso indebido del tramadol en los países. También pidió información sobre el uso de la sustancia con fines médicos, en particular sobre la medida en que los países de bajos ingresos y los organismos de socorro y asistencia usaban el tramadol y posiblemente dependían de él como analgésico. En respuesta a esas solicitudes, la Secretaría de la OMS recopiló datos de los Estados Miembros y los organismos de socorro sobre el alcance del uso con fines médicos y sobre el uso indebido del tramadol, así como sobre el grado de control aplicado en los países.

Similitud con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El tramadol es un analgésico opioide de acción débil que produce efectos similares a los opioides, principalmente debido a su metabolito, el O-desmetiltramadol (M1). Se cree que el efecto analgésico del tramadol también guarda relación con su actividad en los sistemas de receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos. Los efectos adversos del tramadol son compatibles con su doble mecanismo de acción opioide y no opioide, y entre ellos cabe citar mareos, náuseas, estreñimiento y dolores de cabeza. En casos de sobredosis se han señalado síntomas como apatía, náuseas, agitación, hostilidad, agresividad, taquicardia, hipertensión y otras complicaciones cardíacas, complicaciones renales, convulsiones, depresión respiratoria y coma. El síndrome serotoninérgico (grupo de síntomas asociados a altas concentraciones del neurotransmisor serotonina, entre ellos temperatura corporal elevada, agitación, confusión, reflejos excesivos y temblores, y quizá convulsiones y paro respiratorio) es una posible complicación del

uso de tramadol combinado con otras sustancias serotoninérgicas. El tramadol se ha detectado en varios casos mortales. A menudo está presente junto con otras drogas, incluidos opioides, benzodiazepinas y antidepresivos, pero también se han notificado casos de muerte debidos al tramadol por sí solo.

Potencial de dependencia

Los datos indican que la aparición de dependencia física respecto del tramadol está relacionada con la dosis, y que la administración de dosis superiores a las terapéuticas da lugar a un perfil de dependencia similar al de la morfina y otros opioides como la oxicodona y la metadona. Se ha informado de que hay un número considerable de personas con dependencia de tramadol que buscan ayuda. Los síntomas de abstinencia comprenden los típicos de los opioides, como dolor, sudoración, diarrea e insomnio, así como otros síntomas que no suelen observarse con los opioides y que guardan relación con la actividad noradrenérgica y serotoninérgica, como alucinaciones, paranoia, confusión y anomalías sensoriales. El uso de tramadol a dosis bajas durante períodos prolongados está asociado con un menor riesgo de dependencia.

Uso indebido real y/o pruebas de la probabilidad de uso indebido

En imágenes del cerebro humano se ha demostrado que, en consonancia con su mecanismo de acción como opioide, el tramadol activa vías cerebrales de recompensa asociadas al uso indebido. Si bien hay estudios en los que personas a las que se ha administrado tramadol en entornos controlados identifican la sustancia con un análogo de los opioides, y aunque el tramadol presenta efectos de refuerzo en consumidores de opioides experimentados, esos efectos pueden ser menores que los que producen opioides como la morfina y pueden quedar parcialmente contrarrestados por sus efectos desagradables, como sudoración, temblores, agitación, ansiedad e insomnio.

El uso indebido, la dependencia y la sobredosis de tramadol han llegado a convertirse en graves problemas de salud pública en países de varias regiones. En estudios epidemiológicos realizados en el pasado se señaló una menor tendencia al uso indebido en el caso del tramadol que en el de otros opioides, pero los datos más recientes indican que el número de personas que usan indebidamente el tramadol no deja de aumentar, especialmente en varios países del Oriente Medio y de África. Entre las fuentes de tramadol cabe citar los medicamentos desviados, así como algunos medicamentos falsificados que contienen dosis elevadas de la sustancia. Las incautaciones de tramadol procedente del tráfico ilícito, particularmente en países africanos, han aumentado de manera espectacular en los últimos años.

La vía de administración oral ha sido la predominante en el uso indebido de tramadol, ya que da lugar a un mayor efecto opioide que otras vías. Es poco probable que el tramadol se utilice por inyección de manera apreciable. Es probable que el uso indebido de tramadol se vea influido por factores genéticos; algunas personas experimentan un efecto opioide mucho más potente que otras tras la administración de la sustancia. El genotipo asociado a un mayor efecto opioide tras la administración de tramadol aparece en diferentes grados en las poblaciones de distintas partes del mundo.

Varios países han sometido el tramadol a medidas de fiscalización nacional.

Aplicaciones y utilidad terapéutica

El tramadol se utiliza para el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad moderada a grave. Entre las afecciones para las que se ha utilizado el tramadol figuran la osteoartritis, el dolor neuropático, el dolor lumbar crónico, el dolor por cáncer y el dolor postoperatorio. También se ha utilizado para el tratamiento del síndrome de piernas inquietas y para la gestión del síndrome de abstinencia de opioides. Al igual que en el caso del potencial de abuso, la eficacia analgésica y el carácter de los efectos adversos experimentados dependen en gran medida de factores genéticos. Según los datos procedentes de exámenes sistemáticos, la capacidad del tramadol para controlar dolores crónicos como el del cáncer dista de ser óptima, y su uso está asociado a una prevalencia relativamente alta de efectos adversos.

El tramadol ha sido incluido en las listas de medicamentos esenciales de numerosos países en diversas regiones, pero no figura en las Listas de Medicamentos Esenciales de la OMS.

Cuando se encuentra en forma de analgésico opioide disponible en preparados genéricos que no están sometidos a fiscalización internacional, el tramadol se utiliza de forma generalizada en muchos países donde hay un acceso limitado a otros opioides para aliviar el dolor. También tiene un uso muy extendido entre las organizaciones internacionales de ayuda en situaciones de emergencia y crisis por las mismas razones.

Recomendaciones

El Comité manifestó su preocupación por el número creciente de indicios de uso indebido de tramadol en varios países de diversas regiones, en particular el uso indebido generalizado de tramadol en muchos países de ingresos bajos y medianos. Igualmente preocupante era la clara falta de otros analgésicos para el dolor moderado a agudo que se trata normalmente con tramadol. El Comité expresó la firme opinión de que el alcance del uso indebido y las pruebas de los riesgos para la salud pública que lleva asociados el tramadol justificaban estudiar la posibilidad de incluirlo en las Listas, pero recomendó que no se lo incluyera por el momento con el fin de que el acceso a la medicación no se vea negativamente afectado, especialmente en los países donde el tramadol puede ser el único analgésico opioide o en situaciones de crisis en las que el acceso a otros opioides es limitado o no existe.

Asimismo, el Comité instó encarecidamente a la OMS y sus asociados a que abordasen, como cuestión de alta prioridad, la extrema insuficiencia de acceso y disponibilidad de medicamentos analgésicos a base de opioides en los países de bajos ingresos. También se alentó enérgicamente a la OMS y a sus asociados a que actualizaran y difundieran las directrices de la OMS sobre el tratamiento del dolor y a que apoyasen tanto las necesidades de fomento de la capacidad específicas de cada país como las iniciativas de prevención y tratamiento a fin de hacer frente a la crisis del tramadol en los países de bajos ingresos. El Comité recomendó que la OMS y sus asociados ayudaran a los países a reforzar su capacidad de reglamentación y los mecanismos para prevenir el suministro y el uso de tramadol falsificado y de calidad inferior.

Recomendación 4.2: El Comité recomendó que la Secretaría de la OMS siguiera vigilando el tramadol y reuniera información sobre el alcance de los problemas relacionados con el uso indebido del tramadol en los países y sobre su uso con fines médicos, y que se considerara la posibilidad de someterlo a examen en una reunión posterior.