

# Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia

---

41.º informe

La Organización Mundial de la Salud fue creada en 1948 como organismo especializado de las Naciones Unidas para que actuara como autoridad directiva y coordinadora en los asuntos sanitarios y la salud pública a escala internacional. Una de las funciones constitucionales de la OMS consiste en facilitar información y asesoramiento objetivos y fiables en materia de salud humana, responsabilidad que cumple en parte por conducto de su amplio programa de publicaciones.

Mediante sus publicaciones, la Organización se propone apoyar las estrategias sanitarias nacionales y atender las preocupaciones de salud pública más acuciantes de las poblaciones en todo el mundo. Para responder a las necesidades de los Estados Miembros en todos los niveles de desarrollo, la OMS publica guías prácticas, manuales y material de capacitación para categorías específicas de trabajadores sanitarios; directrices y normas internacionalmente aplicables; revisiones y análisis de las políticas y programas de salud y las investigaciones sanitarias; e informes de consenso sobre el estado actual de los conocimientos, en los que se ofrecen asesoramiento técnico y recomendaciones para los decisores. Esas obras están estrechamente vinculadas con las actividades prioritarias de la Organización, que comprenden la labor de prevención y lucha contra las enfermedades, el desarrollo de sistemas sanitarios equitativos basados en la atención primaria de salud, y la promoción de la salud de los individuos y las comunidades. El avance hacia una mejor salud para todos requiere asimismo la difusión y el intercambio mundiales de información basada en los conocimientos y experiencia de todos los países Miembros, así como la colaboración de los líderes mundiales en el campo de la salud pública y las ciencias biomédicas. A fin de maximizar la disponibilidad de información y orientación autorizadas sobre los asuntos sanitarios, la OMS asegura la amplia distribución internacional de sus publicaciones y estimula su traducción y adaptación. Ayudando a fomentar y proteger la salud y a prevenir y controlar las enfermedades en todo el mundo, las publicaciones de la OMS contribuyen al objetivo principal de la Organización: alcanzar para todos los pueblos del grado más alto posible de salud.

En la *Serie de Informes Técnicos* de la OMS se presentan las observaciones de diversos grupos internacionales de expertos que asesoran a la OMS proporcionándole la información científica y técnica más reciente sobre una amplia gama de temas médicos y de salud pública. Los miembros de esos grupos de expertos, que no son remunerados por dicha tarea, actúan a título personal y no como representantes de gobiernos o de otros organismos, y sus opiniones no reflejan necesariamente las decisiones o políticas de la OMS. Para más información, pueden dirigirse a Ediciones de la OMS, Organización Mundial de la Salud, 20 avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int); <http://www.who.int/bookorders>).

O M S , S e r i e d e I n f o r m e s T é c n i c o s  
1 0 1 8

# Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia

---

41.º informe

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente las decisiones ni la política de la Organización Mundial de la Salud

Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 41º informe [WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-first report]  
(Serie de informes técnicos de la OMS, No. 1018)  
ISBN 978-92-4-001968-3 (versión electrónica)  
ISBN 978-92-4-001969-0 (versión impresa)  
ISSN 0509-2507

© Organización Mundial de la Salud 2021

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia 3.0 OIG Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.es>).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra para fines no comerciales, siempre que se cite correctamente, como se indica a continuación. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la OMS refrenda una organización, productos o servicios específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OMS. En caso de adaptación, debe concederse a la obra resultante la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons. Si la obra se traduce, debe añadirse la siguiente nota de descargo junto con la forma de cita propuesta: «La presente traducción no es obra de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La OMS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción. La edición original en inglés será el texto auténtico y vinculante».

Toda mediación relativa a las controversias que se deriven con respecto a la licencia se llevará a cabo de conformidad con las Reglas de Mediación de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (<http://www.wipo.int/amc/en/mediation/rules/>).

**Forma de cita propuesta.** Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 41º informe [WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-first report]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (Serie de informes técnicos de la OMS, No. 1018). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Catalogación (CIP):** Puede consultarse en <http://apps.who.int/iris>.

**Ventas, derechos y licencias.** Para comprar publicaciones de la OMS, véase <http://apps.who.int/bookorders>. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase <http://www.who.int/about/licensing>.

**Materiales de terceros.** Si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, por ejemplo cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

**Notas de descargo generales.** Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OMS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OMS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación, no obstante lo cual, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OMS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

Esta publicación contiene las opiniones colectivas de un grupo internacional de expertos y no representa necesariamente las decisiones ni las políticas de la OMS

Layout L'IV Com Sàrl



# Índice

<b>Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia</b>	<b>IV</b>
<b>Siglas y abreviaturas</b>	<b>VI</b>
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
Sesión de apertura	1
Sesión de clausura	3
<b>Declaraciones de intereses</b>	<b>4</b>
<b>1. Actualización de las prioridades para los organismos internacionales</b>	<b>5</b>
1.1 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC)	5
1.2 Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE)	7
1.3 Organización Mundial de la Salud	7
<b>2. Examen de las sustancias</b>	<b>10</b>
<b>3. Análogos del fentanilo</b>	<b>11</b>
3.1 <i>Para</i> -fluoro-butirilfentanilo	11
3.2 <i>Para</i> -metoxi-butirilfentanilo	12
3.3 <i>Orto</i> -fluorofentanilo	14
3.4 Metoxiacetilfentanilo	15
3.5 Ciclopropilfentanilo	17
<b>4. Cannabinoides sintéticos</b>	<b>19</b>
4.1 ADB-FUBINACA	19
4.2 FUB-AMB	20
4.3 ADB-CHMINACA	22
4.4 CUMIL-4CN-BINACA	24
<b>5. Catinonas</b>	<b>26</b>
5.1 <i>N</i> -etilnorpentilona	26
<b>6. Fármacos</b>	<b>28</b>
6.1 Pregabalina	28
6.2 Tramadol	30
<b>7. Cannabis y sustancias relacionadas con el cannabis</b>	<b>34</b>
7.1 Cannabis y resina de cannabis	36
7.2 <i>Delta</i> -9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC; dronabinol)	41
7.3 Tetrahidrocannabinol (isómeros del THC)	47
7.4 Extractos y tinturas de cannabis	49
7.5 Preparados de cannabidiol	53
<b>Agradecimientos</b>	<b>56</b>
<b>Referencias</b>	<b>57</b>

# Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia

Ginebra (Suiza), 12–16 de noviembre de 2018

## Miembros

**Profesor Patrick M. Beardsley**, catedrático de farmacología y toxicología, Instituto de Estudios sobre el Alcohol y las Drogas, y Centro de Investigación de Biomarcadores y Medicina Personalizada, Virginia Commonwealth University, Estados Unidos de América

**Profesora Bruna Brands**, catedrática de farmacología y toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Toronto, Canadá

**Dra. Ifeoma Toyin Ekwere**, profesora ayudante, Departamento de Anestesiología, Universidad de Benin, Nigeria

**Profesor Simon Elliott**, toxicólogo legal y asesor, Elliott Forensic Consulting, Inglaterra

**Profesora. Katia Gysling**, profesora titular de la Facultad de Ciencias Biológicas, Centro de Estudio de Adicciones, Pontificia Universidad Católica de Chile, República de Chile

**Profesora Raka Jain**, profesora de química, Centro Nacional de Tratamiento de las Drogodependencias (NDDTC), Instituto Panindio de Ciencias Médicas (AIIMS), India

**Dra. Pamela Kaduri**, profesora adjunta, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Toronto, y profesora asociada, Universidad Muhimbili de Salud y Ciencias Afines, República Unida de Tanzania (*Relatora*)

**Dr. Junichi Kitanaka**, profesor asociado, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina Hyogo, Japón

**Dra. Afarin Rahimi-Movaghar**, profesora de Psiquiatría, Directora del Centro Nacional Iraní para el Estudio de las Adicciones, Universidad de Ciencias Médicas de Teherán, República Islámica del Irán (*Copresidente*)

**Profesora Sutisa Nudmamud-Thanoi**, profesora adjunta, Centro de Excelencia en Biotecnología Médica, Universidad Naresuan, Reino de Tailandia

**Profesor Jason White**, profesor adjunto, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Australia del Sur, Australia (*Presidente*)

## **Asesores temporales**

**Dr. Simon Brandt**, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Biología molecular, Universidad John Moores de Liverpool, Inglaterra

**Dra. Agnes Vitry**, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Médicas, Universidad de Australia del Sur, Australia

**Profesora Mayyada al Wazaify**, Facultad de Farmacia, Universidad de Jordania, Jordania

**Profesor Kim Wolff**, Departamento de Ciencias Analíticas, Forenses y de la Adicción, King's College de Londres, Inglaterra

## **Representantes de otras organizaciones**

**Profesora Jallal Toufiq**, miembro, Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, Viena, Austria

**Sra. Beate Hammond**, oficial de Fiscalización de Drogas y Prevención del Delito, Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, Viena, Austria

**Sr. Justice Tettey**, jefe, Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Viena, Austria

## **Secretaría del Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia (CEFD) (sede de la OMS, Ginebra, Suiza)**

**Sra. Alma Alic**, funcionaria de ética, Oficina de cumplimiento, gestión de riesgos y ética

**Dr. Gilles Forte**, secretario del CEFD; coordinador, Acceso a Medicamentos, Vacunas y Otros Productos Sanitarios

**Sra. Dilkushi Poovendran**, funcionaria técnica, Secretaría del CEFD; Acceso a Medicamentos, Vacunas y Otros Productos Sanitarios

**Dr. Vladimir Poznyak**, coordinador, Departamento de Salud Mental y Toxicomanías

**Sr. Jakob Quirin**, funcionario jurídico asociado, Oficina del Asesor Jurídico

**Dra. Mariângela Simão**, Subdirectora General, Acceso a Medicamentos, Vacunas y Otros Productos Sanitarios

**Sra. Wil de Zwart**, funcionaria técnica, Secretaría del CEFD; Acceso a Medicamentos, Vacunas y Otros Productos Sanitarios

## Siglas y abreviaturas

AVAD	años de vida ajustados en función de la discapacidad
CEFD	Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia
CND	Comisión de Estupefacientes de la ONU
DCI	Denominación común internacional
EE. UU.	Estados Unidos de América
EMP	Medicamentos y Productos Sanitarios Esenciales
JIFE	Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes
NPS	nuevas sustancias psicoactivas
OMS	Organización Mundial de la Salud
Sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
THC	tetrahidrocannabinol
UNODC	Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito



## Introducción

La 41.<sup>a</sup> reunión del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Farmacodependencia (CEFD) se celebró entre el 12 y el 16 de noviembre de 2018 en la sede de la Organización en Ginebra (Suiza).

### Sesión de apertura

Antes de dar inicio a la reunión del CEFD se celebró una sesión de apertura en la que el Comité tuvo la oportunidad de recibir las presentaciones y plantear preguntas a los representantes de las partes interesadas en relación con los datos aportados sobre las sustancias objeto de examen.

El Comité de Expertos recibió las presentaciones y las comunicaciones escritas de individuos y representantes de instituciones públicas, instituciones privadas y organizaciones de la sociedad civil. La sesión de apertura la inició la Dra. Mariângela Simão, Subdirectora, y fue presidida por el Dr. Gilles Forte, coordinador, ambos pertenecientes al grupo orgánico Acceso a Medicamentos, Vacunas y Otros Productos Sanitarios de la OMS.

La Dra. Simão recalcó que la sesión de apertura suponía una oportunidad para que los asistentes compartiesen con el Comité de Expertos sus opiniones y experiencias relativas a las ventajas y los riesgos de las sustancias sometidas a examen. Describió cómo la Comisión de Estupefacientes de la ONU (CND) celebrada en marzo de 2019 supuso un hito de cara a evaluar la aplicación de los compromisos adquiridos en la Declaración Política y Plan de Acción de 2009 y en el Periodo Extraordinario de Sesiones de la Asamblea General de la ONU sobre el Problema Mundial de las Drogas (UNGASS), que tuvo lugar en 2016.

Afirmó que afrontar el problema mundial de las drogas plantea dos grandes retos: el primero es la prevención y el control de los daños que acarrea su consumo. Medio millón de personas fallece cada año como consecuencia de dicho consumo. La mayoría de las muertes son causadas por enfermedades transmisibles o sobredosis y, por tanto, son evitables. El segundo reto reside en garantizar el acceso a los medicamentos fiscalizados a todas aquellas personas que precisen de ellos. Numerosos ciudadanos de los países más pobres padecen dolores que son tratables porque carecen de acceso a los medicamentos que necesitan. Ambos retos han de ser abordados situando la salud pública y los derechos humanos en el centro del diálogo sobre las políticas internacionales en materia de estupefacientes. La Asamblea Mundial de la Salud aprobó en mayo de 2018 la nueva estrategia de la OMS: el 13.º Programa General de Trabajo, que constituye un marco adecuado para afrontar el problema mundial de las drogas desde la perspectiva sanitaria.

La Dra. Simão pasó a describir las principales áreas de trabajo de la OMS en relación con el problema mundial de las drogas. A través de la labor del CEFD, la Organización sigue vigilando las sustancias psicoactivas extendidas y nocivas. En noviembre de 2017 el CEFD de la OMS recomendó que ciertos opioides

fueran sometidos a fiscalización internacional. Estos opioides carecen de utilidad en medicina humana, pero causan graves perjuicios a la salud pública. Entre ellos figuraba el carfentanilo, un tranquilizante de uso veterinario para grandes animales que ha sido utilizado en la fabricación de drogas callejeras, para el cual se solicitó el nivel más riguroso de fiscalización internacional. La CND aceptó esas recomendaciones por unanimidad y ahora tales sustancias peligrosas están sujetas a la fiscalización internacional.

En junio de 2018, el CEFD llevó a cabo un examen crítico del cannabidiol y recomendó que los preparados que se consideren como cannabidiol puro no sean sometidos a la fiscalización internacional, pues no se conocen propiedades psicoactivas de esta sustancia ni se ha detectado potencial de uso indebido o dependencia.

La Dra. Simão detalló las sustancias que iban a ser revisadas en la 41.ª reunión del CEFD, como el tramadol y la pregabalina. Señaló que por primera vez la OMS llevaría a cabo en dicha reunión un examen crítico y formal del cannabis conjuntamente con sus componentes.

El objetivo del Comité era examinar los datos actuales referentes a los perjuicios y el uso médico del cannabis y de sus componentes velando porque las medidas de fiscalización internacional sean las apropiadas para salvaguardar la salud y no obstaculicen el acceso a los medicamentos a base de cannabis. La Dra. Simão recalcó que no es un mandato del Comité emitir recomendaciones sobre cuestiones que no competen al grado de fiscalización del cannabis, como su legalización.

La Dra. Simão describió la labor de la OMS en la mejora del acceso a los opioides para el tratamiento del dolor, sobre todo en los países de ingresos bajos que carecen de acceso adecuado a los analgésicos opioides para el alivio del dolor y los cuidados paliativos. Solo una mínima parte de la producción mundial de morfina se distribuye a los países de ingresos medianos y bajos, lo que supone que millones de pacientes y sus familias en algunos de los países más pobres del mundo sufran a causa del dolor, por lo demás tratable. Como parte de su compromiso en pos de la cobertura sanitaria universal, la OMS trabaja para procurar que todas aquellas personas que necesiten los analgésicos opioides y otros medicamentos sometidos a fiscalización para aliviar el dolor y el sufrimiento tengan acceso a ellos.

La Dra. Simão dio la bienvenida a los Estados Miembros, los grupos de la sociedad civil, el sector privado y otros agentes no estatales que contribuyen activamente en los procesos de toma de decisiones basadas en la evidencia del CEFD. También agradeció la estrecha colaboración y el diálogo con la Oficina contra la Droga y el Delito (UNODC) y la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) de las Naciones Unidas.

El Dr. Gilles Forte, coordinador, grupo orgánico Acceso a Medicamentos, Vacunas y Otros Productos Sanitarios, tomó la palabra y pasó a describir la función y el mandato del CEFD en relación con los convenios internacionales de fiscalización de estupefacientes.

A continuación se aprobaron las presentaciones para el orden del día de la 41.<sup>a</sup> reunión del CEFD, pertenecientes a los siguientes participantes:

- Richard Dart, Centro de Toxicología y Toxicomanías de las Montañas Rocosas (RMPDS), Estados Unidos de América
- Bien Matawaran, Universidad de Santo Tomas, Filipinas
- Christa Cepuch, Médecins San Frontières, Suiza
- Ebtesam Ahmed, International Association for Hospice and Palliative Care, Estados Unidos de América
- Mahmoud Elhabiby, Ministerio de Sanidad, Egipto
- Silvia Allende Pérez, Instituto Nacional de Cancerología, México
- Ernest Yorke, Hospital Universitario Korle-Bu, Ghana
- Ramani Vijayan Sannasi, Universidad de Malaya, Malasia
- Kelly Dunn, Facultad de Medicina Johns Hopkins, Estados Unidos de América
- Axel Klein, ACK Consultants, Inglaterra
- Christopher Hallam, International Drug Policy Consortium, Inglaterra
- Francis D'Ambrosio, D'Ambrosio Medical Group, Estados Unidos de América
- Zaffalon Luciana, Plataforma Brasileira de Política de Drogas, Brasil
- Kenzi Riboulet Zemouli, FAAAT, España
- Koichi Maeda, Asociación Japonesa de Marihuana Medicinal, Japón

## Sesión de clausura

### Discurso de bienvenida

La reunión se reanudó con la sesión de clausura. La Dra. Mariângela Simão dio la bienvenida a todos los participantes en nombre del Director General de la OMS. Acto seguido agradeció a los miembros del CEFD el tiempo y el esfuerzo dedicados al examen de las sustancias incluidas en el orden del día de la reunión. La Dra. Simão reiteró el mandato de la OMS al amparo de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacentes (1) y el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 (2) para acometer la evaluación de las sustancias psicoactivas con potencial adictivo y de dependencia que son perjudiciales para la salud. Explicó que, siempre que procede, también se evalúa la importancia del uso terapéutico de estas sustancias. Destacó que una de las principales labores del CEFD es la evaluación basada en la evidencia de las sustancias psicoactivas conforme al mandato de los convenios internacionales de fiscalización de estupefacentes. Por último, recordó a los participantes que estaban actuando a título personal, no en calidad de representantes de sus gobiernos.

## Declaración de confidencialidad

El Sr. Jakob Quirin de la Oficina del Asesor Jurídico de la OMS recordó a continuación a los participantes que el Comité de Expertos se convoca de conformidad con el *Reglamento de los cuadros y comités de expertos* (3) de la OMS y las *Orientaciones para el examen por la OMS de sustancias psicoactivas en el contexto de la fiscalización internacional* (4). Según este documento de orientaciones, el CEFD tiene como funciones examinar la información que llegue a su conocimiento sobre las sustancias, con vistas a su fiscalización internacional y posibles exenciones, y asesorar al Director General en materia de esta fiscalización. El Sr. Quirin también recordó a los participantes la confidencialidad de las deliberaciones del CEFD.

## Declaraciones de intereses

Los intereses enfrentados que pueden surgir en la atención sanitaria pueden derivar en conflictos de intereses y estos, a su vez, en la generación de datos sesgados o en una evaluación sesgada de los mismos que pueden dar pie a políticas sanitarias tergiversadas. La OMS aplica políticas rigurosas para evitar los conflictos de intereses, especialmente en la elaboración de los documentos orientativos oficiales que afectan a la atención sanitaria. Puesto que la declaración de los conflictos de intereses no basta para neutralizar sus posibles efectos perniciosos, la Organización dispone de mecanismos minuciosos para detectar y abordar aquellos que sean trascendentes (exclusión de miembros, recusación de la participación en las sesiones de las reuniones, limitación de la participación, etcétera), con el fin de garantizar la validez y la transparencia de la toma de decisiones y la credibilidad de las decisiones adoptadas por el Comité de Expertos.

Antes de la apertura de la reunión y de conformidad con la política de la OMS, todos los miembros del Comité de Expertos y los asesores temporales asistentes presentaron por escrito declaraciones de posibles conflictos de intereses que podían afectar a su objetividad e independencia en relación con el asunto de la reunión, o se podían percibir razonablemente como tales. La Secretaría del CEFD de la OMS recibió varias declaraciones y solicitó el asesoramiento de la Oficina de Cumplimiento, Gestión del riesgo y Ética para dirimirlos.

La Secretaría de la 41.ª reunión del CEFD consideró que los intereses declarados no entraban en conflicto con ninguno de los temas que se iban a debatir en la reunión, ni con las recomendaciones que emitiría el Comité de Expertos. Ningún otro interés declarado por los miembros del Comité de Expertos ni por los asesores temporales se consideró pertinente para la labor del grupo.

## Élection du président, du coprésident et du rapporteur

Les membres du Comité d'experts ont élu un président, un coprésident et un rapporteur. Le président a souhaité la bienvenue à tous les participants et l'ordre du jour, tel que proposé par le Secrétariat, a été approuvé.

# 1. Actualización de las prioridades para los organismos internacionales

## 1.1 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC)

El Sr. Justice Tettey hizo una declaración en nombre de la UNODC. La inscripción de las sustancias en las listas de los tres convenios internacionales de fiscalización de estupefacientes sigue siendo una de las piedras angulares del sistema normativo que pretende asegurar el acceso a ellas con fines médicos y científicos y al mismo tiempo evitar su uso indebido.

El cometido de la UNODC en cuanto a la inscripción en las listas consiste en clarificar a los Estados Miembros los procedimientos y explicar los motivos científicos y técnicos que hay detrás de las recomendaciones emitidas por los órganos creados en virtud de los tratados. Esto es esencial para asegurar la aplicación efectiva de las decisiones en materia de inscripción en las listas. La UNODC sigue considerando valiosa la participación en las evaluaciones de riesgo que lleva a cabo tanto la OMS en virtud de los Convenios de 1961 y 1971 como la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) de acuerdo con la Convención de 1988, con el apoyo de sus respectivos grupos asesores científicos o cuadros de expertos, siempre que proceda y en la medida de lo posible.

Desde 2015 la CND ha adoptado decisiones para inscribir 39 sustancias al amparo de los Convenios de 1961 y 1971, así como dos precursores del fentanilo y de sus análogos al amparo de la Convención de 1988.

El Sr. Tettey pasó a explicar cómo se presta apoyo a los Estados Miembros a la hora de aplicar estas decisiones. Con el fin de recoger las diez sustancias inscritas en las listas por la Comisión en 2017 se publicó un suplemento del *Diccionario Multilingüe de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas sometidos a Fiscalización Internacional* (5) y un addendum al manual de *Clandestine manufacture of substances under international control* (6). En 2018, 282 laboratorios nacionales de análisis de drogas pertenecientes a 86 países participaron en los Ejercicios Internacionales de Colaboración de la UNODC, de carácter bianual, que ayudan a los laboratorios a supervisar de forma continua su desempeño en una escala mundial y, si procede, adoptar acciones correctoras. Los ejercicios incluyeron el análisis de algunas de las sustancias recientemente inscritas. Como parte del apoyo complementario que presta el programa a los laboratorios se facilitaron patrones químicos de referencia y manuales sobre los métodos de análisis recomendados para las sustancias sometidas a fiscalización internacional. Estos últimos incluyeron *Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens* (7) y *Guidelines on use of handheld Raman field identification devices for drugs* (8).

El Sistema de Alerta Temprana de la UNODC (EWA) mantiene bajo vigilancia más de 850 nuevas sustancias psicoactivas (NPS), notificadas en 116 países y

territorios. El sistema reúne datos valiosos para la identificación de las NPS más perjudiciales, persistentes y extendidas. Desde septiembre de 2018 esto ha sido posible gracias a la colaboración con la Asociación Internacional de Toxicología Forense (IAFT) y algunas agencias nacionales en la recopilación de los datos toxicológicos.

Con más de 20 000 informes relativos a NPS, el Sistema de Alarma Temprana seguirá fundamentando la priorización de las sustancias sobre las que deben actuar los órganos creados al amparo de los tratados. Además, los Informes de Evaluación de Amenazas, de periodicidad bianual, deben garantizar la detección precoz y la anticipación de las amenazas, la reducción oportuna de los riesgos asociados y facilitar la adopción de las estrategias preventivas y las medidas adecuadas para reducir la oferta por parte de los Estados Miembros y la comunidad internacional. La serie bianual de actualizaciones «Global SMART update» ha seguido concienciando sobre el modo en que las NPS transforman los mercados de las drogas sintéticas, el papel que las benzodiazepinas y los análogos del fentanilo que no están inscritos desempeñan en la crisis de los opioides, así como los riesgos que comporta la expansión incesante del mercado mundial de las metanfetaminas.

El 25 de junio de 2017 la UNODC lanzó una estrategia integral para una respuesta oportuna y general de todas las organizaciones a la crisis mundial de los opioides. Esta estrategia engloba la coordinación de la respuesta internacional, la promoción de los mecanismos de pronta alarma, la reducción de la oferta de opioides con fines no médicos, velar por el acceso a los opioides con fines médicos y científicos y, por último, fomentar los programas de prevención y tratamiento.

Entre los eventos importantes realizados en el marco de esta estrategia para impulsar la cooperación interinstitucional destaca la sexta Consulta de Expertos de la UNODC y la OMS sobre NPS (24-25 de septiembre de 2018, Suiza), que se centró en los retos que plantea el consumo de los opioides sintéticos con fines no médicos. En colaboración con la JIFE y la OMS, la UNODC planeó una reunión intergubernamental de expertos en diciembre de 2018 en Viena (Austria) con el objetivo de obtener más información sobre los opioides sintéticos y proponer elementos esenciales con los que afrontar los retos que supone su uso con fines ajenos a la medicina.

La UNODC seguirá colaborando estrechamente con los aliados nacionales, regionales e internacionales en el desarrollo de una carpeta exhaustiva de materiales destinada a prestar apoyo a los Estados Miembros ante el problema de las drogas sintéticas. Alguno de los aspectos que abarcará esta extensa carpeta son el control de precursores, la legislación nacional para la inscripción en las listas de clases enteras, la capacidad de análisis pericial, la enajenación de sustancias químicas usadas en la fabricación ilícita de drogas y el acceso a las sustancias fiscalizadas con fines médicos y científicos. La UNODC preveía su lanzamiento en marzo de 2019.

Mientras la OMS siga desempeñando su función dictada por los tratados de evaluar las sustancias y presentar recomendaciones para el examen por la Comisión de Estupefacientes, la UNODC confía en que el sistema internacional de fiscalización normativo seguirá beneficiándose de la mejor ciencia disponible y velando por un orden internacional sólido y efectivo.

## **1.2 Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE)**

El profesor Jallal Toufiq informó al Comité de Expertos sobre la función y los cometidos de la JIFE. Creada por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, la JIFE consta de 13 miembros que son elegidos por el Consejo Económico y Social y que actúan a título personal. Tres de ellos cuentan con experiencia en el ámbito de la medicina, la farmacología o la fabricación farmacéutica y son elegidos de una lista de candidatos designados por la OMS y los diez restantes de otra lista propuesta por los gobiernos.

En la puesta al día, el profesor destacó los principales mensajes del informe anual de la JIFE y de su capítulo temático sobre el tratamiento, la rehabilitación y la reintegración social de las personas afectadas por trastornos derivados del consumo de drogas. El tratamiento de las drogadicciones es muy rentable y mucho menos oneroso que las intervenciones de la justicia penal, por lo que el informe subraya que el tratamiento de la drogadicción debe ser visto como un elemento más del derecho a la salud.

El Profesor Toufiq también recalcó la importancia de la colaboración entre la JIFE y la OMS y reconoció el valioso apoyo prestado por esta última en las actividades del Proyecto de Aprendizaje de la JIFE. Este proyecto ofrece capacitación especializada a las autoridades nacionales competentes en el control reglamentario y la vigilancia del comercio lícito de estupefacientes, sustancias sicotrópicas y precursores químicos.

En cuanto a los riesgos del consumo crónico de opioides y del consumo de analgésicos opioides, subrayó el aumento incesante del consumo de estos fármacos en algunos países de ingresos altos. A este respecto, la JIFE insta a la adopción de medidas que fomenten la prescripción racional de los medicamentos que contienen estupefacientes y sustancias sicotrópicas, la formación de las autoridades y los profesionales sanitarios, y la educación del público sobre el correcto uso.

Si bien los opioides son objeto de un uso excesivo en una minoría de países, la mayoría no goza de un acceso adecuado a los analgésicos opioides. Es preciso hacer más para acabar con esta división mundial y garantizar el acceso a ellos en los países con bajos índices de consumo. Subsanan esta brecha exige velar por el acceso a los fármacos sometidos a fiscalización internacional en las situaciones de emergencia y mejorar la disponibilidad de los fármacos destinados al tratamiento de la dependencia opiácea.



### 1.3 Organización Mundial de la Salud

La Sra. Wil de Zwart, funcionaria técnica del grupo orgánico Acceso a Medicamentos, Vacunas y otros Productos Sanitarios, facilitó al Comité de Expertos una actualización sobre la actividades de dicho grupo.

Después de examinar el informe de la Secretaría, la Asamblea Mundial de la Salud de 2017 (70.ª Asamblea) aprobó una Decisión por la que se pedía al Director General que prosiguiese los esfuerzos para mejorar la coordinación y la colaboración de la OMS con la UNODC y la JIFE, en el marco de sus mandatos vigentes, para abordar y combatir el problema mundial de las drogas. Además, la Asamblea solicitó al Director General que informase acerca del cumplimiento de esta Decisión en las 71.ª, 73.ª y 75.ª Asambleas y que siguiese manteniendo informada oportunamente a la CND de los programas y progresos pertinentes, con arreglo a sus mandatos otorgados por los tratados.

El CEFD desempeña una función esencial en la ejecución del mandato de la OMS en el marco de los convenios internacionales de fiscalización de estupefacientes, pues es el encargado de examinar las sustancias psicoactivas y determinar si han de ser sometidas a fiscalización internacional. El Comité de Expertos revisa las sustancias psicoactivas más extendidas y perjudiciales. A fin de decidir el orden de prioridad en que tales sustancias deben ser examinadas, el CEFD, la UNODC, la JIFE y el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA) recaban datos, en particular de sus sistemas de pronta alarma. Otras fuentes de información son los Estados Miembros, las instituciones como el Centro Colaborador de la OMS para la Vigilancia Farmacéutica Internacional de Uppsala y los foros de consumidores y usuarios. Se reúnen datos toxicológicos, farmacológicos y de dependencia de las sustancias candidatas a examen, incluidos datos de las que ya son objeto de vigilancia a raíz de reuniones precedentes del CEFD.

El CEFD se convocaba con carácter bianual hasta 2014, pero a partir de ese año pasó a serlo anualmente y en 2018 lo hizo en dos ocasiones. Esta intensificación del ritmo de trabajo constituye la respuesta al creciente número y variedad de NPS que han aparecido en el mercado de los estupefacientes durante la década anterior. Aunque hay indicios de que la cantidad de NPS se ha frenado, las nuevas sustancias parecen ser más potentes y, por tanto, más peligrosas para la salud, a lo cual se suma una amplia diversificación de los colectivos de consumidores.

La OMS ha creado un grupo asesor para agilizar el examen de esta gran cantidad de sustancias por parte del CEFD. El grupo prestará apoyo y preparará la labor del CEFD, en particular en el proceso de priorización de las sustancias de cara al examen preliminar y el examen crítico. Se reunirá como mínimo dos veces al año.

La OMS está elaborando en este momento un sistema de vigilancia y alerta sanitaria sobre sustancias que supongan un riesgo sustancial o grave para la salud pública. Estará destinado sobre todo a aquellas sustancias de las cuales existan pocos datos o sean de escasa calidad científica, por lo que no cumplirían los requisitos para el examen formal por el CEFD o la inscripción en las listas.



El sistema de vigilancia complementa el proceso de examen del CEFD. Su objetivo es difundir información sobre los riesgos para la salud que entrañan las sustancias nocivas, en especial las NPS, y comunicar con celeridad a los países los peligros que conlleva cada NPS. Además de los riesgos para la salud, este sistema facilitará información sobre las intervenciones preventivas y terapéuticas. La OMS colabora en esta iniciativa con otras organizaciones regionales e internacionales como la UNODC, la JIFE y el EMCDDA, así como con las autoridades sanitarias de los Estados Miembros.

La OMS colabora estrechamente con la UNODC y la JIFE para enfrentar el problema mundial de las drogas. El 24 y 25 de septiembre de 2018 organizó la Quinta Consulta de Expertos de la UNODC y la OMS sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas, centrada específicamente en el consumo de opioides con fines no médicos. En los últimos años se ha constatado una tendencia al alza de este consumo, tanto de los medicamentos como de las NPS con efectos opioides, como son los análogos del fentanilo. Algunas de esas sustancias son sumamente potentes y nocivas, por lo que causan una gran preocupación a las autoridades sanitarias, judiciales y policiales de numerosos países. Más de medio centenar de expertos procedentes de países y organizaciones de África, Asia, Europa, Oriente Medio y América del Norte y del Sur debatieron los retos actuales y las soluciones que, desde la perspectiva de la oferta y la demanda, habría que poner en práctica a escala nacional, regional y mundial.

En consonancia con los convenios internacionales de fiscalización de estupefacientes, la OMS pone todo su empeño en diseñar políticas y programas que garanticen el acceso a los medicamentos esenciales fiscalizados a todas aquellas personas que precisen de ellos pero, al mismo tiempo, reduzcan su uso indebido o recreativo. Como parte de su mandato normativo, la OMS lleva a cabo exámenes bianuales de la eficacia y la seguridad de los medicamentos y actualiza en consecuencia su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales. Varios medicamentos fiscalizados figuran en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS y se consideran esenciales para aliviar el dolor y el sufrimiento, posibilitar las operaciones quirúrgicas, tratar enfermedades mentales, prestar cuidados dignos y sosiego al final de la vida, ayudar a las personas a superar las adicciones y salvar vidas.

Diversas resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud destacan asimismo la importancia que el acceso a los medicamentos fiscalizados reviste para la salud pública. Estas resoluciones reflejan el compromiso de los Estados Miembros con el acceso a los medicamentos fiscalizados y otorgan a la OMS un mandato sólido para apoyar los esfuerzos de los Estados Miembros por suprimir las barreras que limitan ese acceso. En fechas recientes la OMS ha elaborado sendas directrices para el tratamiento del dolor crónico infantil y del dolor de origen neoplásico en adolescentes y adultos. Además, presta apoyo a los países en la evaluación de la disponibilidad y los precios de los medicamentos, el desarrollo de políticas y reglamentos equilibrados, así como en la mejora de la cuantificación, y de la prescripción y el uso de los medicamentos.

El Dr. Vladimir Poznyak, coordinador, Tratamiento del Abuso de Sustancias del Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias, proporcionó una actualización del trabajo sobre la 11.ª revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD) en relación con los trastornos o afecciones causados por el consumo de sustancias psicoactivas, así como de los planes para actualizar la terminología de la OMS referente al alcohol y las drogas.

## 2. Examen de las sustancias

En su 126.ª sesión, celebrada en enero de 2010, el Consejo Ejecutivo de la OMS aprobó la publicación de las *Orientaciones para el examen por la OMS de sustancias psicoactivas en el contexto de la fiscalización internacional* (4). De acuerdo con este documento, la OMS efectúa los exámenes de las sustancias psicoactivas en dos pasos.

El primero se denomina examen preliminar; se trata de una revisión preliminar que el Comité de Expertos lleva a cabo para decidir si es necesario un examen plenamente documentado (crítico) de la sustancia. El examen preliminar se emprende cuando el Comité de Expertos recibe información que así lo justifica de (1) la Secretaría, (2) de cualquier miembro del Comité de Expertos, o (3) de representantes de otras organizaciones invitadas a participar en la reunión del Comité.

Si en una reunión el Comité considera que está justificado el examen crítico de una sustancia, la Secretaría prepara el examen para la próxima convocatoria del Comité. No obstante, una vez que el Comité ha concluido el examen preliminar, puede decidir pasar al examen crítico durante esa misma reunión.

De acuerdo con las *Orientaciones para el examen por la OMS de sustancias psicoactivas en el contexto de la fiscalización internacional* (4) el Comité de Expertos realiza un examen crítico en cualquiera de los casos siguientes:

1. una Parte de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 o del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 ha presentado una notificación relativa a la incorporación de una sustancia en alguna lista,
2. la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas ha hecho una petición explícita de que se examine una sustancia,
3. tras el examen preliminar de una sustancia, se ha recomendado un examen crítico, o
4. se ha señalado a la atención de la OMS información según la cual se fabrica clandestinamente una sustancia que supone un riesgo especialmente grave para la salud pública y la sociedad, y no tiene utilidad terapéutica reconocida por ninguna de las Partes.

## 3. Análogos del fentanilo

### 3.1 *Para*-fluoro-butirilfentanilo

#### Identidad de la sustancia

El *para*-fluoro-butirilfentanilo (*N*-(4-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]butanamida) es un análogo sintético del analgésico opioide fentanilo. Muestras obtenidas en incautaciones o por otros medios indican que se puede encontrar en polvo, comprimidos, aerosol nasal y vaporizadores.

#### Historial de los exámenes de la OMS

El *para*-fluoro-butirilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a exámenes preliminares ni críticos por el CEFD de la OMS. Se propuso un examen crítico directo teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual el *para*-fluoro-butirilfentanilo supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

#### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El *para*-fluoro-butirilfentanilo se une al receptor opioideo  $\mu$  con mayor selectividad que a los receptores opioideos  $\kappa$  y  $\delta$ , y se ha demostrado que actúa como agonista parcial en el receptor opioideo  $\mu$ . En los animales produce efectos característicos de los opioides, como la analgesia, con una potencia intermedia entre la morfina y el fentanilo. En los casos humanos de intoxicación no mortal, ha producido síntomas y signos tales como desorientación, habla arrastrada, marcha inestable, hipotensión y miosis, concordantes con un mecanismo de acción opioideo.

El *para*-fluoro-butirilfentanilo puede convertirse fácilmente en su isómero *para*-fluoro-isobutirilfentanilo (*N*-(4-fluorofenil)-2-metil-*N*-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]propanamida), un opioide que figura en la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.

#### Potencial adictivo

No hay estudios del potencial adictivo de esta sustancia en humanos ni en animales de laboratorio. No obstante, a juzgar por su mecanismo de acción, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por otras drogas opioides.

#### Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso

No hay estudios de diseño controlado acerca del riesgo de abuso del *para*-fluoro-butirilfentanilo y existe muy poca información sobre la magnitud del abuso. La sustancia se ha detectado en muestras biológicas obtenidas en casos de

intoxicación, mortal o no. En algunos países se han notificado casos mortales en que se ha detectado el compuesto en líquidos biológicos, junto con otras drogas, y algunas de esas defunciones se han atribuido a los efectos del *para*-fluoro-butirilfentanilo.

### Utilidad terapéutica

El *para*-fluoro-butirilfentanilo carece de utilidad terapéutica conocida.

### Recomendación

El *para*-fluoro-butirilfentanilo es un agonista de los receptores opioideos con un importante potencial adictivo y gran probabilidad de que sea objeto de abuso. Los datos existentes, aunque limitados, indican que tiene los efectos adversos característicos de los opioides, entre ellos el riesgo de provocar la muerte por depresión respiratoria. El *para*-fluoro-butirilfentanilo ha causado daños considerables y carece de utilidad terapéutica. Como puede ser objeto de un abuso similar al de muchos otros opioides incluidos en la Lista I del Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y produce efectos adversos similares:

- **Recomendación:** el Comité recomendó que el *para*-fluoro-butirilfentanilo (*N*-(4-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]butanamida) se añada a la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.

## 3.2 *Para*-metoxi-butirilfentanilo

### Identidad de la sustancia

El *para*-metoxi-butirilfentanilo (*N*-(4-metoxifenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]butanamida) es un análogo sintético del analgésico opioide fentanilo. Muestras obtenidas por incautaciones u otros medios indican que se puede encontrar en polvo, comprimidos y aerosoles nasales.

### Historial de los exámenes de la OMS

El *para*-metoxi-butirilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a exámenes preliminares ni críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico directo teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual el *para*-metoxi-butirilfentanilo supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

## Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El *para*-metoxi-butirilfentanilo se une al receptor opioideo  $\mu$  con mayor selectividad que a los receptores opioideos  $\kappa$  y  $\delta$ , y se ha demostrado que actúa como agonista parcial en el receptor opioideo  $\mu$ . En los animales produce efectos característicos de los opioides, como la analgesia, y en algunas pruebas presenta una potencia superior a la de la morfina y cercana a la del fentanilo.

En casos de intoxicación en los que se ha visto implicado el *para*-metoxi-butirilfentanilo se han observado manifestaciones clínicas características de los opioides, como disminución del nivel de consciencia, depresión respiratoria y miosis. En algunos casos el tratamiento con naloxona, un antagonista de los opioides, ha revertido la depresión respiratoria provocada por la droga. Aunque esto es compatible con un mecanismo de acción opioideo, cabe señalar que en todos esos casos estaba presente al menos otro opioide.

## Potencial adictivo

No hay estudios del potencial adictivo de esta sustancia en humanos ni en animales de laboratorio. No obstante, a juzgar por su mecanismo de acción, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por otras drogas opioides.

## Potencial adictivo o indicios de riesgo de abuso

No hay estudios de diseño controlado sobre el riesgo de abuso de *para*-metoxi-butirilfentanilo y existe muy poca información sobre la magnitud del abuso. Se ha detectado *para*-metoxi-butirilfentanilo en muestras biológicas obtenidas en un escaso número de casos de intoxicación aguda. Las manifestaciones clínicas descritas, como la depresión respiratoria, son compatibles con los efectos de los opioides. No obstante, en todos los casos documentados de eventos adversos graves relacionados con el consumo de *para*-metoxi-butirilfentanilo también se detectaron otros derivados del fentanilo, por lo que no está claro el papel de aquél.

## Utilidad terapéutica

El *para*-metoxi-butirilfentanilo no tiene utilidad terapéutica conocida.

## Recomendación

La escasa información existente indica que el *para*-metoxi-butirilfentanilo es un análogo del analgésico opioide fentanilo. Hay pruebas de su consumo en un reducido número de países, pocos informes sobre casos de intoxicación y ninguno de casos mortales. Su papel en los casos de intoxicación no está claro

debido a la presencia de otros opioides. El *para*-metoxi-butilfentanilo carece de utilidad terapéutica. Por el momento hay pocas pruebas de que cause un daño considerable que justifique que quede bajo fiscalización internacional.

- **Recomendación:** el Comité recomendó que la Secretaría de la OMS mantenga bajo vigilancia el *para*-metoxi-butilfentanilo (*N*-(4-metoxifenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]butanamida).

### 3.3 Orto-fluorofentanilo

#### Identidad de la sustancia

El *orto*-fluorofentanilo (*N*-(2-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propa-namida) es un análogo sintético del analgésico opioide fentanilo que posee dos isómeros posicionales (*para*-fluorofentanilo y *meta*-fluorofentanilo).

#### Historial de los exámenes de la OMS

El *orto*-fluorofentanilo no ha sido sometido con anterioridad a exámenes preliminares ni críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico directo teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual el *orto*-fluorofentanilo supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

#### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

Los datos sobre la unión a los receptores revelan que el *orto*-fluorofentanilo se une al receptor opioideo  $\mu$  con mayor selectividad que a los receptores opioideos  $\kappa$  y  $\delta$ . No hay estudios preclínicos ni clínicos en la literatura científica. No obstante, entre las manifestaciones clínicas de los casos de intoxicación no mortales se encuentran característicos de los opioides, como pérdida de consciencia, miosis y depresión respiratoria. Los efectos del *orto*-fluorofentanilo responden a la administración de naloxona, un antagonista de los opioides, lo cual confirma su mecanismo de acción opioideo.

#### Potencial adictivo

No existen estudios del potencial adictivo del *orto*-fluorofentanilo en humanos ni en animales de laboratorio. No obstante, a juzgar por su mecanismo de acción, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por otras drogas opioides.

## Abuso confirmado o indicios del riesgo de abuso

No hay estudios preclínicos ni clínicos sobre el riesgo de abuso de *orto*-fluorofentanilo. Hay pruebas de su consumo en varios países y se han realizado incautaciones en Europa y los Estados Unidos de América (EE.UU.). Ha habido varios casos mortales asociados a esta sustancia (1 en Europa y 16 en los EE.UU. desde 2016). Como el *orto*-fluorofentanilo tiene reacciones cruzadas con el fentanilo en los inmunoensayos habituales, es posible que muertes debidas a él se hayan atribuido al fentanilo, con lo que el número de muertes por *orto*-fluorofentanilo podría estar subestimado. Varios países de distintas partes del mundo lo tienen bajo fiscalización.

## Utilidad terapéutica

El *orto*-fluorofentanilo carece de utilidad terapéutica conocida.

## Recomendación

El *orto*-fluorofentanilo es un agonista de los receptores opioides con potencial adictivo y probabilidad de ser objeto de abuso. Los escasos datos existentes indican que tiene efectos adversos característicos de los opioides, entre ellos la posibilidad de producir la muerte por depresión respiratoria. El *orto*-fluorofentanilo ha causado daños considerables y carece de utilidad terapéutica. Como puede ser objeto de un abuso similar al de muchos otros opioides incluidos en la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y produce efectos adversos similares:

- **Recomendación:** el Comité recomendó que el *orto*-fluorofentanilo (*N*-(2-fluorofenil)-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]propanamida) se añada a la Lista I del Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.

## 3.4 Metoxiacetilfentanilo

### Identidad de la sustancia

El metoxiacetilfentanilo (2-metoxi-*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]acetamida) es un análogo sintético del opioide fentanilo. Muestras obtenidas por incautación u otros medios indican que se puede encontrar en polvo, líquido y comprimidos.

### Historial de los exámenes de la OMS

El metoxiacetilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a exámenes preliminares ni críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico directo teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual el metoxiacetilfentanilo supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

## Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El metoxiacetilfentanilo se une al receptor opioideo  $\mu$  con mayor selectividad que a los receptores opioideos  $\kappa$  y  $\delta$ , y se ha demostrado que actúa como agonista en el receptor opioideo  $\mu$ . En los animales produce analgesia con una potencia superior a la de la morfina y cercana a la del fentanilo. La analgesia es bloqueada por la naltrexona, un antagonista de los opioides, lo que confirma su mecanismo de acción opioideo.

El riesgo agudo más grave que supone para la salud es la depresión respiratoria, que en caso de sobredosis puede producir parada respiratoria y muerte, lo cual también es compatible con un mecanismo de acción opioideo.

## Potencial adictivo

No hay estudios del potencial adictivo de esta sustancia en humanos ni en animales de laboratorio. No obstante, a juzgar por su mecanismo de acción, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por otras drogas opioides.

## Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso

En el modelo animal de discriminación de los efectos subjetivos de las drogas, el metoxiacetilfentanilo produjo efectos similares a los de la morfina. También redujo el nivel de actividad, y tanto los efectos discriminativos como los de reducción de la tasa fueron bloqueados por la naltrexona, un antagonista de los opioides. Teniendo en cuenta su acción sobre los receptores y estos efectos en los modelos animales, cabe esperar que el metoxiacetilfentanilo sea objeto de abuso al igual que otros opioides.

Hay pruebas de que se ha consumido metoxiacetilfentanilo por inyección y aspiración nasal de polvo. Ha habido numerosas incautaciones de esta sustancia en Europa y los EE.UU., donde se han notificado varios casos mortales en los que se ha detectado su presencia en muestras de autopsia. Aunque en la mayoría de esos casos estaban presentes otras drogas, en una gran proporción de ellos el metoxiacetilfentanilo se consideró como la causa de la muerte o como un importante factor contribuyente. Las legislaciones nacionales de varios países lo tienen sujeto a fiscalización.

## Utilidad terapéutica

El metoxiacetilfentanilo carece de utilidad terapéutica reconocida.



## Recomendación

El Comité consideró que el metoxiacetilfentanilo es una sustancia con gran potencial adictivo y de abuso. Es un agonista opioideo más potente que la morfina cuyo consumo ha contribuido a un gran número de muertes en diferentes regiones. Carece de utilidad terapéutica y supone un importante riesgo para la salud pública. El Comité consideró que los datos sobre el abuso de metoxiacetilfentanilo justifican que se ponga bajo fiscalización internacional.

- **Recomendación:** el Comité recomendó que el metoxiacetilfentanilo (2-metoxi-*N*-fenil-*N*-[1-(2-feniletil)piperidin-4-il]acetamida) se añada a la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.

## 3.5 Ciclopropilfentanilo

### Identidad de la sustancia

El ciclopropilfentanilo (*N*-fenil-*N*-1-(2-feniletil)-4-piperidil)ciclopropanocarboxamida) es un análogo sintético del opioide fentanilo. Muestras obtenidas por incautación u otros medios indican que se puede encontrar en polvo, líquido y comprimidos.

### Historial de los exámenes de la OMS

El ciclopropilfentanilo no ha sido sometido con anterioridad a exámenes preliminares ni críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual el ciclopropilfentanilo supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El ciclopropilfentanilo se une al receptor opioideo  $\mu$  con mayor selectividad que a los receptores opioideos  $\kappa$  y  $\delta$ . No hay más información de estudios controlados sobre las acciones y efectos del ciclopropilfentanilo. Debido a su implicación en numerosas muertes (véase más adelante), es razonable pensar que actúe como agonista del receptor opioideo  $\mu$ , al igual que la morfina y el fentanilo.

### Potencial adictivo

No hay publicados en la bibliografía científica estudios preclínicos ni clínicos sobre la dependencia del ciclopropilfentanilo. No obstante, a juzgar por su mecanismo de acción, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por otras drogas opioides.

## Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso

Se han notificado numerosas incautaciones de ciclopropilfentanilo en países de diferentes regiones. En algunos países esta sustancia ha estado entre los análogos del fentanilo detectados con más frecuencia en muestras de autopsia. En casi todos estos casos mortales se ha determinado que el ciclopropilfentanilo fue la causa de la muerte o contribuyó a ella, incluso en presencia de otras sustancias.

## Utilidad terapéutica

El ciclopropilfentanilo carece de utilidad terapéutica conocida.

## Recomendación

Los datos disponibles indican que el ciclopropilfentanilo ejerce acciones y efectos opioideos. Ha sido objeto de un importante tráfico y se ha consumido por diferentes vías de administración. Su consumo se ha asociado a un gran número de muertes documentadas, y en la mayoría de ellas ha sido la principal causa de muerte. El ciclopropilfentanilo carece de utilidad terapéutica y se ha asociado a daños considerables.

- **Recomendación:** el Comité recomendó que el ciclopropilfentanilo (*N*-fenil-*N*-1-(2-feniletil)piperidin-4-il)ciclopropanocarboxamida) se añada a la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes.

## 4. Cannabinoides sintéticos

### 4.1 ADB-FUBINACA

#### Identidad 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) se puede encontrar en polvo, en solución o pulverizada sobre material herbario que simula el aspecto del cannabis y se vende como inciensos herbarios o productos de marca con diferentes nombres.

#### Historial de los exámenes de la OMS

La ADB-FUBINACA no ha sido sometida con anterioridad a exámenes preliminares ni a exámenes críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual la ADB-FUBINACA supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

#### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La ADB-FUBINACA es similar a otros agonistas sintéticos de los receptores de cannabinoides que figuran actualmente en las listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Se une a los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> con plena actividad agonista, como han demostrado los estudios *in vitro*. Su eficacia y potencia son considerablemente superiores a las del Δ<sup>9</sup>-tetrahidrocannabinol (Δ<sup>9</sup>-THC). Entre las manifestaciones clínicas de la intoxicación están la confusión, agitación, somnolencia, hipertensión y taquicardia, como ocurre con otros agonistas sintéticos similares de los receptores de cannabinoides.

#### Potencial adictivo

No hay estudios experimentales de diseño controlado en humanos ni en animales que hayan examinado el potencial adictivo de la ADB-FUBINACA. No obstante, a juzgar por su acción en el sistema nervioso central como pleno agonista CB<sub>1</sub>, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por el cannabis, o aún más intensa.

#### Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso

La ADB-FUBINACA se vende y consume como sustituto del cannabis. Se consume fumada (en preparaciones en que los componentes se introducen en materiales herbarios) o vaporizada (mediante cigarrillos electrónicos), pero debido a la naturaleza de los productos de cannabinoides sintéticos, los consumidores desconocen qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos.

Los datos procedentes de informes de casos en los que se ha detectado ADB-FUBINACA en muestras biológicas han demostrado que el consumo de esta sustancia ha contribuido a reacciones adversas graves en los humanos, e incluso a la muerte. Sin embargo, también se ha señalado la presencia de otras sustancias, entre ellas otros cannabinoides sintéticos, en la orina o la sangre de los casos de intoxicación, mortal o no, y/o en los productos consumidos. Hay pruebas de su consumo en Europa, los EE.UU. y Asia. Reconociendo el riesgo de abuso y los daños que causa, la ADB-FUBINACA ha sido puesta bajo fiscalización nacional en varios países de distintas regiones.

## Utilidad terapéutica

La ADB-FUBINACA carece de utilidad terapéutica conocida.

## Recomendación

La ADB-FUBINACA es un agonista sintético de los receptores de cannabinoides que se consume fumando material herbario pulverizado con esta sustancia o inhalando el vapor liberado tras el calentamiento. Su modo de acción indica que puede causar dependencia y ser objeto de abuso. Su consumo se ha asociado a diversos efectos adversos graves, incluso mortales, similares a los producidos por otros cannabinoides sintéticos que poseen el mismo mecanismo de acción y figuran en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. La ADB-FUBINACA carece de utilidad terapéutica.

- **Recomendación:** 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) se añada a la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

## 4.2 FUB-AMB

### Identidad de la sustancia

La FUB-AMB (metil (2*S*)-2-({1-[(4-fluorofenil)metil]-1*H*-indazol-3-carbonil} amino)-3-metilbutanoato) es un cannabinoide sintético también denominado MMB-FUBINACA o AMB-FUBINACA. La FUB-AMB se puede encontrar en polvo, en solución o pulverizada sobre material herbario que simula el aspecto del cannabis y se vende como inciensos herbarios o productos de marca con diferentes nombres.

### Historial de los exámenes de la OMS

La FUB-AMB no ha sido sometida con anterioridad a exámenes preliminares ni a exámenes críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico teniendo en

cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual la FUB-AMB supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

### **Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central**

La FUB-AMB es similar a otros agonistas sintéticos de los receptores de cannabinoides que figuran actualmente en las listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Se une a los receptores de cannabinoides  $CB_1$  y  $CB_2$  con plena actividad agonista, como han demostrado los estudios *in vitro*. La eficacia y la potencia de la FUB-AMB son considerablemente superiores a las del  $\Delta^9$ -THC, y comparte con otros cannabinoides sintéticos efectos tales como la depresión grave del sistema nervioso central.

### **Potencial adictivo**

No hay estudios experimentales de diseño controlado en humanos ni en animales que hayan examinado el potencial adictivo de la FUB-AMB. No obstante, a juzgar por su acción en el sistema nervioso central como pleno agonista de  $CB_1$ , cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por el cannabis, o aún más intensa.

### **Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso**

En consonancia con su actividad agonista de los receptores de cannabinoides  $CB_1$ , la FUB-AMB administrada por diferentes vías produce en el ratón una sustitución completa y dependiente de la dosis de los efectos de estímulo discriminativo del  $\Delta^9$ -THC, lo que indica que tiene un potencial adictivo similar al del  $\Delta^9$ -THC.

Hay pruebas del consumo de FUB-AMB en Europa, los EE.UU. y Nueva Zelanda. Se consume fumada (en preparaciones en que los componentes se introducen en materiales herbarios) o vaporizada (mediante cigarrillos electrónicos), pero debido a la naturaleza de los productos a base de cannabinoides sintéticos, los consumidores desconocen qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos.

El consumo de FUB-AMB se ha confirmado en informes de casos de intoxicación masiva en los EE.UU. en los que el síntoma predominante fue la depresión grave del sistema nervioso central, con ralentización del comportamiento y el habla. Se ha informado de que en Nueva Zelanda ha habido al menos 20 muertes relacionadas con el consumo de FUB-AMB, y se ha señalado que las cantidades de FUB-AMB presentes en los productos confiscados eran 2 a 25 veces mayores que las registradas en los incidentes de los EE.UU.

## Utilidad terapéutica

La FUB-AMB carece de utilidad terapéutica conocida.

## Recomendación

La FUB-AMB es un agonista sintético de los receptores de cannabinoides que se consume fumando material herbario pulverizado con la sustancia o inhalando el vapor liberado tras el calentamiento. Su modo de acción indica que podría causar dependencia y ser objeto de abuso. Su consumo se ha asociado a varios efectos adversos graves y algunas muertes. Su mecanismo de acción y la forma de consumirla son similares a los de otros cannabinoides sintéticos que figuran en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. La FUB-AMB carece de utilidad terapéutica.

- **Recomendación:** El Comité recomendó que la FUB-AMB (metil (2S)-2-({1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indazol-3-carbonil}amino)-3-metilbutanoato) se añada a la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

## 4.3 ADB-CHMINACA

### Identidad de la sustancia

La ADB-CHMINACA (*N*-[*(2S)*-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida) es un cannabinoide sintético también denominado MAB-CHMINACA. La ADB-CHMINACA se puede encontrar en polvo, en solución o pulverizada sobre material herbario que simula el aspecto del cannabis y se vende como inciensos herbarios o productos de marca con diferentes nombres.

### Historial de los exámenes de la OMS

La ADB-CHMINACA no ha sido sometida con anterioridad a exámenes preliminares ni a exámenes críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual la ADB-CHMINACA supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La ADB-CHMINACA es similar a otros agonistas sintéticos de los receptores de cannabinoides que figuran actualmente en las listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Se une a los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> con plena actividad agonista, como han demostrado los estudios *in vitro*. La eficacia y la potencia de la ADB-CHMINACA son considerablemente superiores a las del Δ<sup>9</sup>-THC, y se encuentra entre los cannabinoides sintéticos más potentes

estudiados hasta la fecha. Comparte con otros cannabinoides sintéticos efectos sobre el sistema nervioso central. En el ratón la ADB-CHMINACA reduce la actividad locomotora de forma dependiente de la dosis, con una acción de inicio rápido y efectos prolongados.

Entre los síntomas y signos de intoxicación producidos por el consumo de ADB-CHMINACA se encuentran la taquicardia, apatía, agitación, agresividad, convulsiones, hiperemesis, habla arrastrada, delirio y muerte súbita, que coinciden con los efectos de otros cannabinoides sintéticos.

### **Potencial adictivo**

No hay estudios experimentales de diseño controlado en humanos ni en animales que hayan examinado el potencial adictivo de la ADB-CHMINACA. No obstante, a juzgar por su acción en el sistema nervioso central como pleno agonista de CB<sub>1</sub>, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por el cannabis, o aún más intensa.

### **Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso**

En consonancia con su actividad agonista del receptor de cannabinoides CB<sub>1</sub>, la ADB-CHMINACA sustituye completamente el  $\Delta^9$ -THC en las pruebas de discriminación, lo que indica que tiene un potencial de abuso similar al del  $\Delta^9$ -THC.

Hay pruebas del consumo de ADB-CHMINACA en Europa, los EE.UU. y Japón, y casos de conducción bajo sus efectos. Siempre se consume fumada (en preparaciones en que los componentes se introducen en materiales herbarios) o vaporizada (mediante cigarrillos electrónicos), pero debido a la naturaleza de los productos de cannabinoides sintéticos, los consumidores desconocen qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos.

El consumo de ADB-CHMINACA se ha confirmado mediante análisis en varios informes de casos de enfermedad grave y muerte producidos por la droga en los EE.UU. En Europa, entre 2014 y 2016 se confirmaron analíticamente 13 muertes relacionadas con el consumo de ADB-CHMINACA, y en Japón hubo otra muerte.

### **Utilidad terapéutica**

La ADB-CHMINACA carece de utilidad terapéutica conocida.

### **Recomendación**

La ADB-CHMINACA es un agonista sintético de los receptores de cannabinoides que se consume fumando material herbario pulverizado con esta sustancia o inhalando el vapor liberado tras el calentamiento. Tiene efectos similares a los de otros agonistas sintéticos de los receptores de cannabinoides que figuran en la

Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Su modo de acción indica que podría causar dependencia y ser objeto de abuso. Hay pruebas de que la ADB-CHMINACA se ha asociado con numerosos casos de intoxicación, mortales o no, en varios países. La sustancia causa daños considerables y carece de utilidad terapéutica.

- **Recomendación:** el Comité recomendó que la ADB-CHMINACA (*N*-[(2*S*)-1-amino-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]-1-(ciclohexilmetil)-1*H*-indazol-3-carboxamida) se añada a la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

## 4.4 CUMIL-4CN-BINACA

### Identidad de la sustancia

La CUMIL-4CN-BINACA (1-(4-cianobutil)-*N*-(2-fenilpropan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida) es un cannabinoide sintético que se puede encontrar en polvo, en solución o pulverizada sobre material herbario que simula el aspecto del cannabis y se vende como inciensos herbarios o productos de marca con diferentes nombres.

### Historial de los exámenes de la OMS

La CUMIL-4CN-BINACA no ha sido sometida con anterioridad a exámenes preliminares ni a exámenes críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual la CUMIL-4CN-BINACA supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La CUMIL-4CN-BINACA es similar a otros agonistas sintéticos de los receptores de cannabinoides que figuran actualmente en las listas del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Se une a los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> con plena actividad agonista, como han demostrado los estudios *in vitro*. La CUMIL-4CN-BINACA tiene una eficacia y una potencia considerablemente superiores a las del Δ<sup>9</sup>-THC y comparte con otros cannabinoides sintéticos efectos sobre el sistema nervioso central. Hay datos que revelan que, al igual que otros agonistas de los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub>, produce hipotermia en el ratón.

### Potencial adictivo

No hay estudios experimentales de diseño controlado en humanos ni en animales que hayan examinado el potencial adictivo de la CUMIL-4CN-BINACA. No



obstante, a juzgar por su acción en el sistema nervioso central como pleno agonista de CB<sub>1</sub>, cabe esperar que genere una dependencia similar a la producida por el cannabis, o aún más intensa.

### Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso

En consonancia con su actividad agonista de los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub>, la CUMIL-4CN-BINACA sustituye completamente al Δ<sup>9</sup>-THC en las pruebas de discriminación, lo que indica que tiene un potencial adictivo similar al del Δ<sup>9</sup>-THC.

Hasta ahora solo se han aportado pruebas del consumo de CUMIL-4CN-BINACA en Europa, pero ello podría deberse a la infranotificación, en particular porque dicho consumo no se detecte en otros países. En Europa la CUMIL-4CN-BINACA ha estado entre los cannabinoides sintéticos incautados con más frecuencia. Siempre se consume fumada (en preparaciones en que los componentes se introducen en materiales herbarios) o vaporizada (mediante cigarrillos electrónicos), pero debido a la naturaleza de los productos a base de cannabinoides sintéticos los consumidores desconocen qué cannabinoides sintéticos pueden contener dichos productos.

Se han descrito varios casos de intoxicación no mortal por CUMIL-4CN-BINACA, y mediante análisis se ha confirmado su presencia en 11 intoxicaciones mortales y 5 no mortales en Europa. En dos de esas muertes, la CUMIL-4CN-BINACA era la única droga presente.

### Utilidad terapéutica

La CUMIL-4CN-BINACA carece de utilidad terapéutica reconocida.

### Recomendación

La CUMIL-4CN-BINACA es un agonista sintético de los receptores de cannabinoides que se consume fumando material herbario pulverizado con esta sustancia o inhalando el vapor liberado tras el calentamiento. Tiene efectos similares a los de otros agonistas sintéticos de los receptores de cannabinoides que figuran en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Su modo de acción indica que podría causar dependencia y ser objeto de abuso. Hay pruebas de que la CUMIL-4CN-BINACA se ha asociado a intoxicaciones, mortales o no, en varios países. La sustancia causa daños considerables y carece de utilidad terapéutica..

- **Recomendación:** el Comité recomendó que la CUMIL-4CN-BINACA (1-(4-cianobutil)-*N*-(2-fenilpropan-2-il)-1*H*-indazol-3-carboxamida) se añada a la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

## 5. Catinonas

### 5.1 *N*-etilnorpentilona

#### Identidad de la sustancia

La *N*-etilnorpentilona (1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)pentan-1-ona) es un análogo sintético de la catinona con una sustitución en el anillo que apareció en la década de 1960 como resultado del desarrollo de fármacos. También se conoce como efilona y *N*-etilpentilona. En su forma pura es una mezcla racémica en forma de polvo o sólido cristalino, aunque generalmente está disponible en cápsulas, comprimidos, píldoras o polvo que suelen venderse como “Éxtasis” o MDMA. La *N*-etilnorpentilona también está disponible como tal, y su venta es anunciada por minoristas en Internet.

#### Historial de los exámenes de la OMS

La *N*-etilnorpentilona no ha sido sometida con anterioridad a exámenes preliminares ni a exámenes críticos por el CEFD. Se propuso un examen crítico teniendo en cuenta la información señalada a la atención de la OMS, según la cual la *N*-etilnorpentilona supone un grave riesgo para la salud pública y carece de utilidad terapéutica reconocida.

#### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

Los datos disponibles indican que la *N*-etilnorpentilona es un estimulante psicomotor. Quienes la consumen presentan efectos tales como sudoración, agitación, paranoia, taquicardia y parada cardíaca, que coinciden con los de otras catinonas y drogas estimulantes psicomotoras. No todos los efectos adversos descritos se han podido relacionar causalmente solo con la *N*-etilnorpentilona.

Su mecanismo de acción molecular es similar al de las catinonas sintéticas MDPV y  $\alpha$ -PVP, ambas incluidas en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Las investigaciones *in vitro* han revelado que la *N*-etilnorpentilona inhibe la recaptación de dopamina, noradrenalina y, en menor medida, serotonina, en lo que coincide con otras catinonas sustituidas estrechamente afines a ella que conllevan riesgo de abuso.

No hay información específica que indique que la *N*-etilnorpentilona pueda convertirse en una sustancia actualmente fiscalizada en virtud de los Convenios de las Naciones Unidas.

## Potencial adictivo

No hay estudios experimentales de diseño controlado en humanos ni en animales que hayan examinado el potencial adictivo de la *N*-etilnorpentilona. No obstante, a juzgar por su acción en el sistema nervioso central, cabe esperar que pueda producir un estado de dependencia similar al de otros estimulantes, como los que figuran en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

## Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso

En los estudios de discriminación de drogas en roedores, la *N*-etilnorpentilona sustituyó completamente la meta-anfetamina y la cocaína, y también se demostró que aumenta el nivel de actividad, lo que indica que tiene un potencial adictivo similar al de otros estimulantes psicomotores.

Se ha detectado *N*-etilnorpentilona en líquidos corporales obtenidos en casos de intoxicación, mortal o no. A menudo se consume junto con otras drogas.

Varios países de distintas regiones han notificado el consumo o la detección de este compuesto en materiales incautados o en muestras biológicas de personas, incluidos casos de conducción bajo la influencia de drogas. En los dos últimos años se ha notificado un aumento de las incautaciones de *N*-etilnorpentilona en los EE.UU. Entre 2016 y 2018 se documentaron 125 informes toxicológicos relacionados con ella.

## Utilidad terapéutica

La *N*-etilnorpentilona carece de utilidad terapéutica conocida.

## Recomendación

La *N*-etilnorpentilona es una catinona sintética cuyos efectos son similares a los de otras catinonas sintéticas que figuran en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. Su modo de acción y sus efectos coinciden con los de otras catinonas, lo cual indica que tiene potencial adictivo y probabilidad de que se abuse de ella. Hay pruebas del consumo de *N*-etilnorpentilona en varios países de diferentes regiones, consumo que ha dado lugar a intoxicaciones, mortales o no. La sustancia causa daños considerables y carece de utilidad terapéutica.

- **Recomendación:** el Comité recomendó que la *N*-etilnorpentilona (1-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)pentan-1-ona) se añada a la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

## 6. Fármacos

### 6.1 Pregabalina

#### Identidad de la sustancia

Desde el punto de vista químico, la pregabalina es el ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, un sólido cristalino blanco o casi blanco. Es el isómero (S)-(+ del ácido 3-isobutil-gamma-aminobutírico. Producida en diversas formulaciones como cápsulas, solución o comprimidos de liberación prolongada, está disponible en especialidades farmacéuticas para la toma oral.

#### Historial de los exámenes de la OMS

En su 39.ª reunión, celebrada en noviembre de 2017, el CEFD realizó un examen preliminar de la pregabalina y recomendó un examen crítico.

#### Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

La pregabalina es un inhibidor de los canales de calcio accionados por el voltaje que contienen la subunidad alfa-2-delta. A través de este mecanismo reduce la liberación de neurotransmisores como el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P. Se ha sugerido que la pregabalina ejerce sus efectos terapéuticos reduciendo la activación neuronal de las neuronas hiperexcitadas, sin afectar a las activadas normalmente. Se desconocen los mecanismos mediante los cuales produce sus efectos euforizantes e induce dependencia física.

Pese a ser un análogo químico del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA), la pregabalina no influye en la actividad del GABA a través de los receptores GABAérgicos ni de los receptores de benzodiazepinas. No obstante, se ha observado que produce efectos similares a los de sustancias fiscalizadas que aumentan la actividad del GABA, como las benzodiazepinas.

#### Potencial adictivo

Se ha demostrado que hay tolerancia a los efectos de la pregabalina, en particular a sus efectos euforizantes. Varios informes publicados han descrito dependencia física asociada al consumo de pregabalina en humanos. Entre los síntomas de abstinencia que aparecen tras la interrupción brusca del consumo se encuentran el insomnio, las náuseas, las cefaleas, la ansiedad, la sudoración y la diarrea. Los datos existentes indican que la incidencia y la gravedad de los síntomas de abstinencia pueden estar relacionadas con la dosis, de modo que quienes toman dosis superiores al intervalo terapéutico normal corren mayor riesgo de abstinencia. Con dosis terapéuticas, la abstinencia se puede minimizar reduciendo la dosis gradualmente.

## Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso

Algunas investigaciones preclínicas que utilizaron la autoadministración y modelos de preferencia de lugar condicionada han mostrado efectos reforzantes de la pregabalina, pero tomados en su conjunto, los resultados son contradictorios y no concluyentes.

Los participantes en ensayos clínicos han referido euforia, aunque rápidamente aparece tolerancia a este efecto. Las investigaciones de laboratorio en humanos son muy limitadas y solo se ha probado una dosis relativamente baja de pregabalina en una muestra de la población general; los resultados indicaron una baja propensión al abuso. Sin embargo, una dosis más alta administrada a consumidores de alcohol o sedantes/hipnóticos se calificó como similar al diazepam, lo que indica propensión al abuso.

La pregabalina tiene más probabilidades de ser consumida por consumidores de otras drogas psicoactivas (especialmente opioides), y en estos subgrupos de población existe un riesgo significativo de efectos adversos. Los efectos adversos de la pregabalina incluyen mareos, visión borrosa, alteración de la coordinación y la atención, somnolencia, confusión y alteración del pensamiento. Otros daños asociados a su consumo sin fines médicos son las ideas suicidas y las alteraciones de la conducción de vehículos. En varios países los consumidores han buscado tratamiento para la dependencia de esta droga.

Si bien la pregabalina ha sido citada como la principal causa de muerte en más de 30 fallecimientos por sobredosis documentados, hay muy pocos casos de intoxicación mortal por su consumo en exclusiva; en la gran mayoría de los casos intervinieron también otros depresores del sistema nervioso central, como los opioides y las benzodiazepinas.

La información sobre el alcance y la magnitud del comercio ilícito de pregabalina es limitada, pero hay indicios de comercialización ilícita a través de farmacias en línea.

La pregabalina está bajo fiscalización nacional en muchos países de diferentes regiones.

## Utilidad terapéutica

La pregabalina se utiliza en el tratamiento del dolor neuropático, incluidas la neuropatía diabética periférica y la neuralgia posherpética que cursan con dolor, la fibromialgia y la ansiedad, y como tratamiento complementario de las crisis epilépticas parciales. Las indicaciones exactas para las que se ha aprobado su uso varían según los países. La pregabalina también se ha utilizado en los trastornos relacionados con el consumo de sustancias, el síndrome de abstinencia alcohólica, el síndrome de las piernas inquietas y la migraña.

## Recomendación

El Comité tomó nota de que en muchos países hay una preocupación creciente por el abuso de la pregabalina. Se han descrito varios casos de dependencia, y los informes sobre efectos adversos son cada vez más numerosos. Aunque estos problemas se concentran en determinados grupos de población consumidores de drogas, la información sobre la magnitud de los problemas relacionados con el abuso de la pregabalina en la población general son limitados. El Comité tomó nota de que la pregabalina tiene utilidad terapéutica aprobada en diversas afecciones, algunas de las cuales disponen de pocas opciones terapéuticas. Dadas las limitaciones de la información disponible sobre el abuso:

- **Recomendación:** el Comité recomendó que la pregabalina (ácido (3S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico) no se incluya en las listas, pero que se mantenga bajo la vigilancia de la Secretaría de la OMS.

## 6.2 Tramadol

### Identidad de la sustancia

El tramadol ((1R\*,2R\*)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexan-1-ol) se comercializa como sal (clorhidrato) y está disponible en diversas formulaciones farmacéuticas para administración oral (comprimidos, cápsulas), sublingual (gotas), intranasal, rectal (supositorios), intravenosa, subcutánea e intramuscular. También está disponible en combinación con el paracetamol (acetaminofeno). Los preparados de tramadol están disponibles como formulaciones de liberación inmediata y prolongada.

### Historial de los exámenes de la OMS

El tramadol ha sido objeto de exámenes críticos por el CEFD en cinco ocasiones: 1992, 2000, 2002, 2006 y 2014. En noviembre de 2017, en la 39.<sup>a</sup> reunión del CEFD, se realizó un examen preliminar tras el cual se recomendó que se sometiera a un nuevo examen crítico en una reunión posterior del CEFD. El Comité pidió a la Secretaría de la OMS que obtuviera nuevos datos para el examen crítico, en particular información sobre la magnitud de los problemas relacionados con su uso indebido en los países. Además, pidió información sobre su uso médico y en qué medida los países de ingresos bajos y los organismos de asistencia y socorro utilizan el tramadol, y posiblemente dependen de él, para la analgesia. En respuesta a estas solicitudes, la Secretaría de la OMS recopiló datos de los Estados Miembros y los organismos de socorro sobre el alcance del uso médico del tramadol, su uso indebido y el nivel de control aplicado en los países.

## **Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central**

El tramadol es un analgésico opioide débil que produce efectos opioideos debido principalmente a su metabolito *O*-desmetiltramadol. Se cree que en su efecto analgésico también participan sus acciones sobre los sistemas de receptores noradrenérgicos y serotoninérgicos. Los efectos adversos del tramadol son coherentes con sus mecanismos de acción duales, opioideos y no opioideos, e incluyen mareos, náuseas, estreñimiento y cefalea. En casos de sobredosis se han descrito síntomas como letargo, náuseas, agitación, hostilidad, agresión, taquicardia, hipertensión y otras complicaciones cardíacas, complicaciones renales, convulsiones, depresión respiratoria y coma. El síndrome serotoninérgico (conjunto de síntomas asociados con altas concentraciones de este neurotransmisor, tales como temperatura corporal elevada, agitación, confusión, hiperreflexia y temblor, y que podría ocasionar convulsiones y parada respiratoria) es una posible complicación del uso del tramadol junto con otros fármacos serotoninérgicos. Se ha detectado tramadol en varios casos mortales. A menudo está presente junto con otras drogas, tales como opioides, benzodiazepinas y antidepresivos, pero también se han descrito casos mortales debidos únicamente al tramadol.

## **Potencial adictivo**

Hay datos que indican que la aparición de dependencia física con el tramadol está relacionada con la dosis y que la administración de dosis supraterapéuticas produce una dependencia de características similares a la ocasionada por la morfina y otros opioides, como la oxicodona y la metadona. Hay informes de un número considerable de personas con dependencia del tramadol que buscan ayuda. Los síntomas de abstinencia son los típicos de los opioides, tales como dolor, sudoración, diarrea e insomnio, además de otros que no se observan habitualmente con los opioides y que están relacionados con la actividad noradrenérgica y serotoninérgica, tales como alucinaciones, paranoia, confusión y alteraciones sensoriales. El consumo de bajas dosis de tramadol durante largos periodos comporta menor riesgo de dependencia.

## **Abuso confirmado o indicios de riesgo de abuso**

En consonancia con su mecanismo de acción opioideo, los estudios con imágenes del cerebro humano han revelado que el tramadol activa las vías cerebrales de recompensa asociadas a la adicción. Aunque los relatos de personas a las que se les administró tramadol en entornos controlados han

revelado que es identificado como un opioide y que tiene efectos reforzantes en consumidores experimentados de opioides, estos efectos pueden ser más débiles que los producidos por opioides como la morfina y pueden ser compensados parcialmente por los efectos desagradables del tramadol, tales como sudoración, temblor, agitación, ansiedad e insomnio.

El abuso, la dependencia y las sobredosis de tramadol han surgido como graves problemas de salud pública en países de varias regiones. Los estudios epidemiológicos realizados en el pasado han informado de una menor tendencia al uso indebido del tramadol en comparación con otros opioides, pero información más reciente indica que cada vez hay más personas que abusan de él, en particular en varios países de Oriente Medio y África. Las fuentes de tramadol incluyen medicamentos desviados, así como medicamentos falsificados que contienen altas dosis del mismo. Las incautaciones de tramadol objeto de tráfico ilícito han aumentado drásticamente en los últimos años, sobre todo en los países africanos.

La vía de administración oral ha sido la predominante en el uso indebido del tramadol, ya que produce un mayor efecto opioideo en comparación con otras vías. Es poco probable que el uso por vía inyectable sea significativo. Es probable que el abuso del tramadol esté influenciado por factores genéticos, de manera que algunas personas experimentarían un efecto opioideo mucho más fuerte que otras. La frecuencia del genotipo asociado con un efecto opioideo más fuerte del tramadol es variable en poblaciones de diferentes partes del mundo.

Muchos países han puesto el tramadol bajo fiscalización nacional.

## Utilidad terapéutica

El tramadol se usa para tratar el dolor agudo y crónico de intensidad moderada o grave. La artrosis, el dolor neuropático, el dolor lumbar crónico, el dolor por cáncer y el dolor postoperatorio son algunas de las afecciones en las que se ha utilizado. También se ha hecho uso de él en el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas y de la abstinencia de opioides. Al igual que ocurre con el potencial adictivo, la eficacia analgésica y la naturaleza de los efectos adversos están muy influenciados por factores genéticos. Las revisiones sistemáticas han revelado que la capacidad del tramadol para controlar el dolor crónico, como el dolor por cáncer, no es óptima, y que su uso se asocia con una prevalencia relativamente alta de efectos adversos.

El tramadol figura en las listas nacionales de medicamentos esenciales de muchos países de diversas regiones, pero no en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS.



Como analgésico opioide disponible en formas genéricas que no está sometido a fiscalización internacional, el tramadol se utiliza ampliamente en muchos países en los que el acceso a otros opioides para el tratamiento del dolor es limitado. Por los mismos motivos, también es muy utilizado por las organizaciones internacionales de socorro en situaciones de emergencia y crisis.

## Recomendaciones

El Comité mostró preocupación por las crecientes pruebas del uso indebido del tramadol en varios países de diversas regiones, y en particular su uso indebido generalizado en muchos países de ingresos bajos y medianos. Igual de preocupante es la evidente falta de analgésicos alternativos que afecta a diversos países en situaciones de emergencia y crisis, en las que el tramadol se utiliza para tratar los casos de dolor moderado o grave. El Comité está convencido de que el alcance del abuso y los indicios de los riesgos para la salud pública que supone el tramadol justifican que se examine su posible inclusión en las listas, pero recomendó que por el momento no se lleve a cabo para no afectar negativamente el acceso a este fármaco, sobre todo en los países en que puede ser el único analgésico opioide disponible o en situaciones de crisis en que el acceso a otros opioides es muy limitado o nulo.

El Comité también instó encarecidamente a la OMS y a sus asociados a que se ocupen, con carácter prioritario, del acceso y la disponibilidad muy insuficientes de analgésicos opioides en los países de ingresos bajos. También se alienta encarecidamente a la OMS y a sus asociados a que actualicen y difundan las directrices de la Organización sobre el tratamiento del dolor y a que apoyen tanto las necesidades de creación de 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 ingresos bajos. El Comité también recomendó que la OMS y sus asociados apoyen a los países en el fortalecimiento de su capacidad de reglamentación y de los mecanismos para prevenir el suministro y el uso de tramadol falsificado y de mala calidad.

- **Recomendación:** el Comité recomendó que la Secretaría de la OMS siga vigilando el tramadol, reúna información sobre el alcance de los problemas relacionados con su uso indebido en los países y sobre su uso médico, y que se considere su examen en una reunión posterior.

## 7. Cannabis y sustancias relacionadas con el cannabis

Como respuesta a la Resolución 52/5 de la CND (2009), en la que se solicitaba a la OMS un informe actualizado sobre el cannabis (sujeto a la disponibilidad de recursos extrapresupuestarios), y a la Resolución 50/2 de la CND, en la que se solicitaba a la misma Organización, en consulta con la JIFE, según procediese, emprender un examen del dronabinol y de sus estereoisómeros cuando se dispusiera de información adicional, y reconociendo que el CEFD no había efectuado hasta el momento ningún examen formal de la clasificación del cannabis en las listas, la OMS emprendió el examen del cannabis y de las sustancias relacionadas con este.

En el curso de este examen el Comité tomó nota de que el cannabis y las sustancias relacionadas con el mismo figuran tanto en las listas de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendadas por el Protocolo de 1972 como en el Convenio de Sustancias Sicotrópicas de 1971, como sigue:

### Convenio de 1961

- *El cannabis y la resina de cannabis figuran en las Listas I y IV.*
- *Los extractos y las tinturas de cannabis figuran en la Lista I.*

### Convenio de 1971

- *El  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol está inscrito en la Lista II como dronabinol y sus estereoisómeros.*
- *Los isómeros del tetrahidrocannabinol  $\Delta^6^{a(10a)}$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^6^{a(7)}$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^7$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^8$ -tetrahidrocannabinol,  $\Delta^{10}$ -tetrahidrocannabinol y  $\Delta^9^{(11)}$  tetrahidrocannabinol figuran en la Lista I.*

El Comité observó que desde la inscripción de esas sustancias en las listas han tenido lugar avances importantes que se deben tener en cuenta en las deliberaciones sobre la clasificación del cannabis y de sus sustancias relacionadas en las listas. En concreto:

1. En el momento de la adopción de la Convención Única sobre Estupefacientes no se conocía el principal principio activo del cannabis, pero desde entonces los estudios científicos han permitido identificar de manera inequívoca al  $\Delta^9$ -THC como su principal compuesto psicoactivo.
2. En vista de lo anterior, ahora se entiende que los principales compuestos activos de las hojas de la adormidera (morfina) y de la coca (cocaína) figuren junto con las plantas respectivas en la Lista I desde la aprobación de la Convención de 1961, pues ya se conocían entonces, mientras que los «extractos y las tinturas de cannabis» quedaron incluidos en la Lista I en lugar del principio activo del cannabis, al entenderse que contenían este principio.

3. En un principio se entendió que el dronabinol ((-)-*trans*- $\Delta^9$ -THC), el estereoisómero activo del  $\Delta^9$  THC, designaba únicamente esta sustancia en su forma medicinal. En este momento figura en la Lista II del Convenio de 1971, pero se han presentado varias recomendaciones para modificar su clasificación. Las primeras recomendaciones hechas a la CND se basaban en el supuesto de que el  $\Delta^9$ -THC solo existía como sustancia pura en esta forma medicinal, pero especialmente en los diez últimos años se ha producido un aumento del consumo de sustancias ilícitas preparadas con la planta de cannabis. Estas sustancias contienen  $\Delta^9$ -THC en diversos grados de pureza, en particular de su estereoisómero activo (-) *trans*- $\Delta^9$ -THC o dronabinol, que llega a alcanzar hasta un 90% de pureza, y plantean varias dificultades en las listas actuales:
- No está claro si deben considerarse como ejemplos de extractos y tinturas y quedar al amparo del Convenio de 1961 o, sobre todo cuando la pureza del  $\Delta^9$ -THC es relativamente alta, si deberían considerarse como formas del  $\Delta^9$ -THC (en particular, su estereoisómero activo dronabinol) y quedar al amparo del Convenio de 1971.
  - El hecho de que la fabricación de algunos preparados con altas concentraciones de  $\Delta^9$  THC no se ajusta a la definición de extracto o tintura, mientras que la de otros sí encaja claramente en los criterios habituales de esta definición viene a complicar aún más la situación. Sería necesario conocer el método de fabricación para reglamentar correctamente estas sustancias, pero esto solo se puede averiguar con análisis químicos que son complejos y onerosos.
  - Las formas fumadas del  $\Delta^9$ -THC de alta pureza comportan riesgos importantes para la salud pública pero, en cambio, las formas medicinales del  $\Delta^9$ -THC, que se administran por vía oral, no se han vinculado a tales riesgos.
4. El cannabidiol es una sustancia de la planta de cannabis sin propiedades psicoactivas que recientemente ha demostrado su eficacia contra la epilepsia infantil refractaria al tratamiento y ha sido registrada como medicamento con esta indicación. En su 40.ª reunión celebrada en junio de 2018, el Comité recomendó que el cannabidiol en su forma pura no fuese fiscalizado al amparo de los convenios. Ahora bien, si se obtiene en forma de extracto o de tintura de cannabis (que es el método con el que se fabrica el producto farmacéutico registrado) debe estar sujeto a fiscalización al amparo del Convenio de 1961. El Comité señaló que hace muchos años que se obtienen productos medicinales de la adormidera que carecen de efectos psicoactivos y no son objeto de uso indebido o dependencia. Tales productos, que contienen sustancias como la noscapina y la papaverina, no están regulados por los convenios pues los preparados no contienen cantidades importantes de opiáceos (morfina, codeína, etcétera) que sean fiscalizados al amparo del Convenio de 1961. El problema reside en los productos no psicoactivos derivados de la planta de cannabis que pueden tener utilidad médica, porque en las listas figuran inscritos todos los extractos y las tinturas de cannabis, tengan o no propiedades psicoactivas.

5. El Comité observó que el Convenio de 1961 excluye específicamente de la fiscalización las plantas del género *Cannabis* destinadas a fines hortícolas o industriales. Estas plantas se denominan habitualmente cáñamo y contienen concentraciones sumamente bajas de  $\Delta^9$ -THC. El Comité tomó nota de que en los últimos años se han seleccionado y cultivado plantas de cannabis que contienen concentraciones sumamente bajas de  $\Delta^9$ -THC, que no se destinan a fines hortícolas ni industriales y no se considerarían normalmente plantas de cáñamo, y que básicamente se cultivan por su alto contenido de cannabidiol. Esta selección ha corrido a cargo de empresas farmacéuticas, pero también de personas sin titulación farmacéutica ni vínculo con este sector. La situación de estas plantas en los convenios es incierta, sobre todo la de aquellas que no han sido seleccionadas ni producidas dentro del marco de las normas nacionales e internacionales.

El Comité observó que esos avances y cambios podrían complicar la interpretación de la actual clasificación del cannabis y de sus sustancias relacionadas. Se comprometió a evaluar tanto los cambios como la mejor forma de abordarlos con el fin de transmitir la mayor claridad, al tiempo que reconoció el intento de los Convenios por compatibilizar el uso de los fármacos con fines médicos y su fiscalización para minimizar los problemas de abuso y dependencia.

## 7.1 Cannabis y resina de cannabis

### Identidad de la sustancia

La planta de cannabis es una angiosperma, en general dioica, es decir, que sus flores masculinas y femeninas crecen en individuos distintos. Desprende un aroma característico atribuible básicamente a una mezcla de compuestos volátiles, formada por monoterpenos, sesquiterpenos y otros compuestos terpenoides.

Las sumidades y la resina de cannabis (a veces denominada «hachís») se consumen habitualmente por inhalación del material sometido a combustión (fumado).

En la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 de las Naciones Unidas, el cannabis se define como las sumidades, floridas o con fruto, de la planta cannabis (a excepción de las semillas y las hojas

no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina.

La resina de cannabis se define como la resina separada, en bruto o purificada, obtenida de la planta de cannabis. Las secreciones resinosas de la planta se recolectan para obtener un producto con una concentración de  $\Delta^9$ -THC superior a la presente en el conjunto de las inflorescencias. Además de las secreciones, la resina de cannabis contiene material vegetal fino y muestra el aspecto de polvo suelto o comprimido y viscoso, según el método de fabricación.

## Historial de los exámenes de la OMS

El cannabis, la resina de cannabis y los extractos y tinturas de cannabis figuran inscritos juntos en la Lista I del Convenio Único de 1961 sobre Estupefacientes de las Naciones Unidas. La planta de cannabis y su resina también figuran en la Lista IV de dicho Convenio. Esta lista contiene las sustancias especialmente susceptibles de uso indebido y de provocar efectos adversos, y que además carecen de propiedades terapéuticas que compensen tales efectos.

En su 40.<sup>a</sup> reunión el CEFD hizo un examen preliminar del cannabis y de su resina y recomendó un examen crítico. Hasta entonces la OMS nunca había examinado formalmente el cannabis.

## Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El consumo de cannabis provoca euforia, hilaridad y locuacidad, alteración de las percepciones sensoriales y del tiempo, así como deterioro del control motor y del sentido de la realidad.

El cannabis estimula el apetito y produce sequedad bucal y mareo. El consumo agudo altera ciertas funciones cognitivas como la atención, el aprendizaje y la memoria.

## Potencial adictivo

En estudios de laboratorio controlados los consumidores experimentados prefieren fumar el cannabis y escogen las dosis altas frente a las bajas. Es sencillo enseñar a las personas a distinguir el humo del cannabis de un humo de placebo. Los efectos subjetivos referidos por los consumidores de cannabis fumado en los estudios de laboratorio consisten en aumentos dependientes de la dosis en las puntuaciones de «efecto», «subidón» o «colocón». Los efectos producidos aisladamente por el  $\Delta^9$ -THC cuando se toma por vía oral o se fuma son similares, lo que indica que el componente del cannabis responsable de los efectos de refuerzo de la planta es el  $\Delta^9$ -THC. Se ha comprobado que el rimonabant, un antagonista de los receptores CB<sub>1</sub>, anula al menos en ciertos casos la intoxicación por cannabis.

Las directrices internacionales para el diagnóstico clínico reconocen la dependencia del cannabis: esta incluye la aparición de síntomas de abstinencia tras el cese del consumo asiduo. Los síntomas de abstinencia consisten en cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, rabia, ansiedad, deseo imperioso de consumo, intranquilidad, trastornos del sueño, alteraciones gastrointestinales y pérdida del apetito; la mayoría de los afectados refiere cuatro o más síntomas. Estos suelen aparecer al cabo de 1 o 2 días del cese del consumo continuado, normalmente alcanzan su máximo entre 2 y 6 días después del último consumo y pueden durar 2 o 3 semanas. El consumo continuado de cannabis con un bajo porcentaje de  $\Delta^9$ -THC puede producir dependencia, pero el consumo continuado de cannabis

con un alto porcentaje del mismo aparece asociado con síntomas de abstinencia más graves. Alrededor de uno de cada diez consumidores de cannabis contrae un trastorno específico a raíz de su consumo, si bien esta cifra varía dependiendo del estudio y del país. Los índices de consumo de cannabis y del trastorno por su consumo presentan diferencias notables entre los países y las regiones de cada país. El trastorno por consumo de cannabis es más frecuente en las personas menores de 30 años.

## Abuso confirmado o indicios de abuso

Los estudios preclínicos indican que es improbable que en el ser humano se alcance la dosis mortal de cannabis y de su resina. No existen datos suficientes para afirmar que el consumo de cannabis aumente la letalidad por sobredosis de otras drogas como los opioides. Los efectos cardiovasculares como la taquicardia y la hipertensión que aparecen con la administración aguda parecen ser mínimos o transitorios, y desaparecen con la tolerancia. Algunos estudios han sugerido un vínculo entre el consumo de cannabis y el ataque cardíaco, pero la asociación no está confirmada.

Los niños pequeños son especialmente vulnerables a los efectos del cannabis. Los casos publicados indican que la ingestión accidental puede provocar en su caso depresión respiratoria, taquicardia y coma temporal.

El consumo de cannabis provoca euforia y puede alterar la percepción del tiempo. Algunos consumidores experimentan ansiedad y reacciones de pánico. La intoxicación aguda por cannabis puede precipitar un estado psicótico de corta duración que revierte cuando desaparecen los efectos de la droga.

La intoxicación por cannabis altera la función cognitiva, con efectos como el deterioro de la atención y de la memoria a corto plazo. El consumo de cannabis puede causar alteraciones en la conducción de vehículos que comportan un aumento leve o moderado del riesgo de accidentes (20 a 30%). Resultan alterados el tiempo de reacción, el mantenimiento en el carril, la atención al velocímetro, la firmeza de las manos y del cuerpo y el tiempo de frenada, además de fomentar las respuestas inadecuadas ante las situaciones de emergencia.

Además de los efectos agudos, el consumo prolongado de cannabis también tiene efectos. En los jóvenes el consumo se ha asociado a un aumento del riesgo de trastornos psicóticos, si bien la relación es compleja y es probable que intervengan factores genéticos. Las embarazadas que fuman cannabis dan a luz bebés con pesos que, en promedio, son inferiores a los de las madres que no lo fuman durante la gestación. Se ha informado de que fumar cannabis multiplicaría por 2,5 veces el riesgo de cáncer testicular.

## Utilidad terapéutica

El cannabis ha mostrado tanto efectos positivos como irrelevantes en el tratamiento de la pérdida de apetito asociada con la infección por VIH o sida,

el dolor crónico, la enfermedad de Crohn, la neuropatía diabética, el dolor neuropático, la migraña y la cefalea en brotes o la enfermedad de Parkinson. Se precisan más datos para hacer una evaluación completa de la eficacia del cannabis, aunque diversos estudios han mostrado su posible utilidad en diversas indicaciones terapéuticas.

En la actualidad los preparados de cannabis están sometidos al mismo grado de fiscalización que el cannabis al amparo del 3.º párrafo del 2.º artículo del Convenio Único de Estupefacientes de 1961. Los preparados se utilizan para controlar la espasticidad muscular provocada por la esclerosis múltiple que se muestra resistente a otros medicamentos y también proporcionan alivio a los pacientes aquejados por dolor crónico que no responde a los analgésicos.

Los informes preclínicos indican que los cannabinoides reducen la proliferación de las células cancerosas al fomentar su apoptosis, además de la migración celular y la angiogénesis en numerosos tipos de células cancerosas. También se ha demostrado que el consumo de cannabinoides y cannabis tiene efectos inmunodepresores en animales de laboratorio y efectos antiinflamatorios en humanos. Estos resultados señalan posibles aplicaciones terapéuticas del cannabis y de los cannabinoides.

El cannabis y la resina de cannabis no figuran en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS ni en la Lista Modelo de Medicamentos Pediátricos Esenciales de la Organización.

## Recomendación

En la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, el cannabis y la resina de cannabis se definen, respectivamente, como las sumidades, floridas o con fruto, de la planta de cannabis (a excepción de las semillas y las hojas no unidas a las sumidades) de las cuales no se ha extraído la resina, y como la resina separada, en bruto o purificada, obtenida de la planta de cannabis. En el presente documento, cualquier referencia al cannabis incluirá también la resina de cannabis. El *delta*-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) es la principal sustancia psicoactiva de los muchos compuestos contenidos en el cannabis, mientras que el cannabidiol también está presente pero carece de propiedades psicoactivas.

Los consumidores de cannabis experimentan efectos adversos como mareo y alteración del control motor y de la función cognitiva. Como consecuencia de los efectos sobre el movimiento y la cognición, el cannabis puede afectar a la capacidad para conducir vehículos. Estos efectos adversos agudos motivados por su consumo son similares a los producidos aisladamente por el  $\Delta^9$ -THC. Los niños pequeños se exponen a riesgos particulares como depresión respiratoria, taquicardia y coma.

A largo plazo, el consumo de cannabis puede ocasionar varios efectos adversos, en especial un aumento del riesgo de trastornos mentales tales como ansiedad, depresión y psicosis. El consumo crónico resulta particularmente problemático para los jóvenes, a causa de sus efectos en el cerebro en desarrollo.

El cannabis puede causar dependencia física en las personas que lo consumen a diario o casi a diario. Ello es visible porque presentan síntomas de abstinencia al cesar su consumo, como alteraciones gastrointestinales, cambios en el apetito, irritabilidad, agitación y trastornos del sueño. Las directrices para el diagnóstico clínico como el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5.ª edición (DSM-5) y la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10.ª revisión (ICD-10) reconocen la dependencia del cannabis y otros trastornos relacionados con su consumo.

El Comité examinó la información relativa a las indicaciones terapéuticas del cannabis y los estudios actuales sobre sus posibles aplicaciones médicas. Varios países han autorizado el uso del cannabis para tratar enfermedades y síntomas como las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia, el dolor, los trastornos del sueño y la espasticidad asociada con la esclerosis múltiple. El Comité tomó nota de las pruebas científicas sólidas, si bien limitadas, sobre el uso terapéutico del cannabis. Sin embargo, algunos preparados farmacéuticos de cannabis de administración oral presentan ventajas terapéuticas en el tratamiento de trastornos como determinados tipos de dolor y de epilepsia. Los preparados de cannabis se definen como mezclas, sólidas o líquidas, que contengan cannabis; en virtud del apartado 3 del artículo 2 de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, suelen estar sujetos a las mismas medidas de fiscalización que el cannabis y la resina de cannabis.

El cannabis y la resina de cannabis figuran en las Listas I y IV del Convención Única sobre Estupefacientes de 1961. Las sustancias incluidas en estas dos listas son particularmente susceptibles de uso indebido y de producir efectos nocivos; además, su uso terapéutico es escaso o nulo. Otras sustancias incluidas en ambas listas son los análogos del fentanilo, la heroína y otros opioides que se consideran especialmente peligrosos. El consumo de estas sustancias conlleva un riesgo significativo de muerte, mientras que el de cannabis no se asocia con este riesgo.

Las pruebas presentadas al Comité indican que la planta y la resina de cannabis no son especialmente susceptibles de producir efectos nocivos similares a los que causan las otras sustancias incluidas en la Lista IV de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961. Además, se ha demostrado que los preparados de cannabis alivian el dolor y otros síntomas como los de la epilepsia y la espasticidad asociada a la esclerosis múltiple, que no siempre son controlados por otros medicamentos. En consecuencia, el nivel de fiscalización del cannabis y de la resina de cannabis debería prevenir los daños causados por su consumo y, al mismo tiempo, no representar un obstáculo para su uso y para la investigación y el desarrollo de preparados de esta planta con fines médicos.

El Comité concluyó que el cannabis y la resina de cannabis no cumplen los criterios de inclusión en la Lista IV.

A continuación, el Comité consideró si el cannabis y la resina de cannabis deberían incluirse en la Lista I o la Lista II de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961. Si bien el Comité consideró que el cannabis no se asocia



con el mismo nivel de riesgo para la salud que la mayoría de las sustancias incluidas en la Lista I, señaló los altos índices de problemas para la salud pública derivados de su consumo y el alcance mundial de tales problemas; por estas razones, recomendó que el cannabis y la resina de cannabis se continúen incluyendo en la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

- **Recomendación:** el Comité recomendó que el cannabis y la resina cannabis se eliminen de la Lista IV de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

## 7.2 *Delta-9-tetrahidrocannabinol* ( $\Delta^9$ -THC; dronabinol)

### Identidad de la sustancia

Hasta la fecha se han descubierto más de 500 compuestos naturales en la planta de cannabis, tales como cannabinoides (más de 100 compuestos químicos exclusivos de la planta), terpenoides y alcaloides. Se considera que el  $\Delta^9$ -THC es la principal sustancia intoxicante de *Cannabis sativa*.

El *delta-9-tetrahidrocannabinol* engloba los cuatro estereoisómeros siguientes:

- (-)-*trans-delta-9-tetrahidrocannabinol* (también llamado dronabinol)
- (+)-*trans-delta-9-tetrahidrocannabinol*
- (-)-*cis-delta-9-tetrahidrocannabinol*
- (+)-*cis-delta-9-tetrahidrocannabinol*

El estereoisómero (-)-*trans*- $\Delta^9$ -THC es el único presente de forma natural en la planta de cannabis y en general es el único de los cuatro que ha sido estudiado. La DCI de este isómero es dronabinol. En este informe el término « $\Delta^9$ -THC» sin más concreción designa al (-)-*trans*- $\Delta^9$ -THC o dronabinol; los demás isómeros se especifican explícitamente.

El dronabinol destinado a uso terapéutico se suministra en forma de cápsulas de gelatina para administración oral (Marinol®) o de solución oral (Syndros®).

### Historial de los exámenes de la OMS

El *delta-9-tetrahidrocannabinol* ( $\Delta^9$ -THC) y sus variantes estereoquímicas, una de las cuales es el dronabinol ((-)-*trans*- $\Delta^9$ -THC), figuran actualmente en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. El  $\Delta^9$ -THC y sus variantes estereoquímicas están incluidos en la Lista I del Convenio de 1971 desde la aprobación de este.

- A raíz del examen crítico al que se sometió el dronabinol en la 36.ª reunión del CEFD de la OMS, celebrada en 1988, el Comité recomendó en 1989 que se transfiriese a la Lista II, pero que los demás isómeros y variantes estereoquímicas se mantuviesen en la Lista I. La propuesta de transferir el dronabinol a la Lista II fue rechazada por la CND en su 11.ª sesión especial, celebrada en 1990.

- En la 27.ª reunión del CEFD celebrada en 1990, este efectuó un examen crítico de la información actualizada sobre el  $\Delta^9$ -THC. El Comité recomendó que el  $\Delta^9$ -THC y sus variantes estereoquímicas fuesen transferidos de la Lista I a la Lista II del Convenio de 1971. Esta propuesta respondía a la necesidad de evitar la distinción entre el  $\Delta^9$ -THC y sus variantes estereoquímicas, su incorporación a listas distintas y eludir problemas legales o analíticos periciales. El CND adoptó esta recomendación en su 34.ª sesión, celebrada en 1991.
- En la 33.ª reunión del CEFD, en 2002, se volvió a someter el  $\Delta^9$ -THC a un examen crítico. El Comité recomendó que el dronabinol y sus variantes estereoquímicas fuesen transferidos de la Lista II a la Lista IV del Convenio de 1971, pero no se adoptaron más medidas en este sentido pues la OMS no comunicó formalmente esta recomendación a la CND.
- En la 34.ª reunión del CEFD, celebrada en 2006, se actualizó el examen crítico del dronabinol. El Comité estimó que el dronabinol representa un riesgo considerable para la salud pública, aunque diferente del riesgo que supone el cannabis, sustancia que se fiscaliza al amparo de la Convención de 1961. Su utilidad terapéutica es moderada pero, vistas las investigaciones clínicas continuas de que es objeto, es probable que su utilización con fines médicos se amplíe. Por consiguiente, el Comité recomendó la transferencia del dronabinol y de sus variantes estereoquímicas de la Lista II a la Lista III del Convenio de 1971.
- En la 50.ª reunión de la CND, que tuvo lugar en marzo de 2007, la Comisión decidió por consenso no votar a favor de la recomendación de la OMS de transferir el dronabinol y sus variantes estereoquímicas de la Lista II a la Lista III del Convenio de 1971. También solicitó a la OMS, en consulta con la JIFE según procediera, que acometiese un examen del dronabinol y de sus variantes estereoquímicas cuando dispusiera de información adicional para su estudio por la Comisión (Decisión 50/2 de la CND).
- En la 35.ª reunión del CEFD celebrada en 2012 se debatieron las recomendaciones hechas por la CND en 2007. El Comité no emprendió el examen del dronabinol sino que volvió a proponer la recomendación ya formulada en la 34.ª reunión de trasladar el dronabinol y sus variantes estereoquímicas de la Lista II a la Lista III del Convenio de 1971. El CEFD decidió mantener su primera decisión referente al dronabinol y sus variantes estereoquímicas, puesto que no tenía constancia de ningún dato nuevo que modificase sustancialmente la recomendación de reclasificación formulada en la 34.ª reunión. El Director General de la OMS comunicó esta recomendación al Secretario General de la ONU en octubre de 2012.
- La CND reconsideró este asunto en marzo de 2013 en su 56.ª reunión. Varias delegaciones expresaron su preocupación porque, pese a la recomendación recibida de la OMS, la Comisión no hubiese tomado aún la decisión de reclasificar el dronabinol y sus variantes estereoquímicas en las listas. Algunas delegaciones señalaron que no podían respaldar la recomendación de la OMS

referente al dronabinol, ya que podría entorpecer los esfuerzos internacionales para evitar el uso indebido del cannabis y enviaría un mensaje confuso sobre los perjuicios que comporta su consumo. Se sugirió que la OMS siguiera examinando el dronabinol.

- A tenor de la recomendación hecha por el CEFD en su 35.ª reunión de 2012, la CND votó en marzo de 2014 en contra de trasladar el dronabinol y sus variantes estereoquímicas de la Lista II a la Lista III del Convenio de 1971.
- En la 38.ª reunión del CEFD celebrada en 2016 el Comité solicitó someter a un examen preliminar el  $\Delta^9$ -THC juntamente con el cannabis y su resina, los extractos y tinturas de cannabis, el cannabidiol y los isómeros del THC.
- En la 40.ª reunión del CEFD celebrada en junio de 2018 se evaluaron los citados exámenes preliminares y en la 41.ª reunión, en noviembre de ese mismo año, se recomendó proceder con los exámenes críticos del cannabis y de su resina, de los extractos y tinturas de la planta, del  $\Delta^9$ -THC y de los isómeros del THC.

## Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

Los efectos farmacológicos y subjetivos del  $\Delta^9$ -THC que se han observado en el ser humano son muy similares a los causados por el cannabis. Los consumidores pueden experimentar euforia, hilaridad y locuacidad. El  $\Delta^9$ -THC estimula el apetito, causa sequedad bucal y mareos ocasionales y altera la percepción visual, olfativa y auditiva. También puede causar pequeños déficits cognitivos como un deterioro de la atención y de la memoria a corto plazo. Las dosis altas de  $\Delta^9$ -THC aparecen asociadas en algunos consumidores con ansiedad, pánico, confusión y desorientación. El  $\Delta^9$ -THC también desata fenómenos psicóticos pasajeros en algunos participantes sanos.

El  $\Delta^9$ -THC presenta un riesgo muy escaso de efectos mortales. Se ha calculado que la dosis mortal para una persona de 70 kg rondaría los 4 g y que normalmente tal dosis no se alcanza con el consumo oral, la combustión o la vaporización de la sustancia.

La exposición aguda al  $\Delta^9$ -THC produce taquicardia en el ser humano, aunque puede surgir tolerancia a esos efectos, y con las exposiciones posteriores puede aparecer hipotensión y bradicardia. El  $\Delta^9$ -THC es un broncodilatador. Aunque en estudios *in vitro* e *in vivo* en animales se ha comprobado que en dosis elevadas puede modular el sistema inmunitario de formas complejas, en dos estudios en seres humanos en los que se administraron dosis pequeñas de  $\Delta^9$ -THC no se observaron efectos importantes en el sistema inmunitario.

Se ha informado de que el  $\Delta^9$ -THC oral afecta a la capacidad de conducir vehículos, tanto en simuladores de la conducción como en vías rodadas. Las dosis de 10 y 20 mg de  $\Delta^9$ -THC aumentaron la desviación estándar de la posición lateral (indicador de pérdida de la posición correcta en el carril) y del tiempo necesario para adecuar la velocidad (indicador de un aumento del tiempo de reacción).

## Potencial adictivo

En los modelos animales se manifiesta una tolerancia notable a los efectos del  $\Delta^9$ -THC. Los efectos de la abstinencia espontánea a raíz del cese de la administración crónica parecen ser relativamente leves, pero la abstinencia precipitada por la administración de un antagonista se caracteriza por signos somáticos claros, como temblor y ataxia.

En el ser humano está probada la existencia de tolerancia y hay indicios de síndrome de abstinencia tras un breve periodo de administración de solo 4 días. Las dosis de  $\Delta^9$ -THC administradas en los estudios cuyo cese provocó la abstinencia excedían las administradas en los ensayos clínicos para aplicaciones terapéuticas. El principal síntoma de abstinencia del  $\Delta^9$ -THC parece ser los trastornos del sueño.

## Abuso confirmado o indicios de abuso

Los productos farmacéuticos que contienen  $\Delta^9$ -THC no parecen ser objeto de uso indebido. Los preparados farmacéuticos de administración oral que los contienen parecen tener solo leves propiedades de refuerzo en el ser humano, con índices bajos y variables de autoadministración. Se prefiere claramente el cannabis fumado. Los datos referentes al uso con fines médicos del  $\Delta^9$ -THC no muestran desvío del producto farmacéutico para otros usos, ni indicios de uso indebido.

No existen pruebas importantes de que el  $\Delta^9$ -THC puro fumado o vaporizado tenga efectos de refuerzo en el ser humano. Sin embargo, recientemente han surgido preparados no médicos de la planta de cannabis, principalmente en forma de extracto, que contienen concentraciones sumamente elevadas de  $\Delta^9$ -THC, en ocasiones superiores al 80%. Tales preparaciones, como el aceite de hachís extraído con butano, se consumen calentándolas e inhalando su vapor. Hasta ahora los únicos preparados relativamente puros de  $\Delta^9$ -THC eran medicinales. Los nuevos productos de  $\Delta^9$ -THC de alta pureza comportan riesgos importantes para la salud, entre ellos un elevado riesgo de dependencia.

## Utilidad terapéutica

El  $\Delta^9$ -THC (dronabinol) está autorizado en algunos países para indicaciones como la anorexia asociada con pérdida de peso en los pacientes que padecen el sida y las náuseas y vómitos ocasionados por la quimioterapia antineoplásica que no responden suficientemente a los antieméticos habituales.

También se ha investigado su uso en otras indicaciones. Así, por ejemplo, ha demostrado al menos una eficacia parcial en el dolor neuropático, en la mitigación de la ansiedad de los pacientes con dolor crónico, mejora la ganancia de peso en los pacientes con anorexia nerviosa, mitiga la intensidad del dolor y mejora la satisfacción del enfermo cuando se administra como complemento de los opioides contra el dolor crónico, reduce la espasticidad en los afectados por

la esclerosis múltiple y mejora los tics (o muestra una tendencia hacia la mejoría) en los pacientes con síndrome de Tourette.

El  $\Delta^9$ -THC (dronabinol) no figura en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (20.<sup>a</sup> lista) ni en la Lista Modelo de Medicamentos Pediátricos Esenciales de esta Organización (6.<sup>a</sup> lista).

## Recomendación

La principal sustancia psicoactiva de la planta del cannabis es uno de los cuatro estereoisómeros del *delta*-9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). Esta sustancia, que tiene utilidad terapéutica, se denomina en ocasiones dronabinol, que es su denominación común internacional. En la actualidad está incluida en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

Cuando se aprobó la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 no se habían realizado estudios que permitieran determinar que el  $\Delta^9$ -THC era la principal sustancia psicoactiva del cannabis. En consecuencia, esta sustancia se incluyó en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 cuando este acuerdo entró en vigor. En exámenes anteriores del Comité de Expertos en Farmacodependencia, el estereoisómero activo y natural del  $\Delta^9$ -THC denominado dronabinol se consideró en su forma sintética como un preparado farmacéutico. En cumplimiento de una recomendación formulada en la 27.<sup>a</sup> reunión del Comité de Expertos en Farmacodependencia, se incluyó el dronabinol en la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971. No obstante, la Comisión de Estupefacientes no adoptó la recomendación posterior de incluirlo en la Lista III del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971.

El Comité señaló que, si bien en estos exámenes previos del  $\Delta^9$ -THC realizados por el Comité de Expertos en Farmacodependencia y, especialmente, en los de su estereoisómero activo dronabinol, se había considerado el  $\Delta^9$ -THC, en su forma sintética, como un preparado farmacéutico, en las referencias actuales a esta sustancia también se alude a él como el principal componente psicoactivo del cannabis y el principal componente de los productos psicoactivos ilícitos derivados del cannabis. Algunos de estos productos contienen  $\Delta^9$ -THC en concentraciones de hasta un 90%. El aceite de hachís extraído con butano es un ejemplo de producto ilícito derivado del cannabis con un alto índice de  $\Delta^9$ -THC que ha aparecido recientemente, y se consume calentándolo e inhalando su vapor. En estas formas de gran pureza, el  $\Delta^9$ -THC causa efectos dañinos y dependencia, y tiene un potencial adictivo como mínimo igual al del cannabis, que figura en la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

Normalmente, cualquier sustancia que pueda prestarse a uso indebido y producir efectos dañinos similares a los de otra sustancia que figure en una lista de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 se debería incluir en esa misma lista. Puesto que el  $\Delta^9$ -THC es susceptible de ser consumido indebidamente del mismo modo que el cannabis y causa unos efectos dañinos similares, cumple los criterios de inclusión en la Lista I de la Convención Única

sobre Estupefacientes de 1961. Asimismo, se señaló que la cocaína, que es el principal compuesto activo de la coca, figura, al igual que la hoja de coca, en la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, y que la morfina, el principal compuesto activo del opio, figura junto con el opio en la misma lista, por lo que sería coherente incluir el  $\Delta^9$ -THC, el principal compuesto activo del cannabis, en la misma lista que el cannabis.

- **Recomendación:** el Comité recomendó añadir el dronabinol y sus estereoisómeros (*delta-9-tetrahydrocannabinol*) a la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

Tal y como se indica en las *Orientaciones para el examen por la OMS de sustancias psicoactivas en el contexto de la fiscalización internacional* (4), no se considera conveniente incluir a una sustancia en las listas de más de un tratado, a fin de facilitar la administración eficaz del sistema internacional de fiscalización. Por consiguiente:

- **Recomendación:** el Comité recomendó eliminar el dronabinol y sus estereoisómeros (*delta-9-tetrahydrocannabinol*) de la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, con sujeción a la adopción por la Comisión de la recomendación de añadir el dronabinol y sus estereoisómeros (*delta-9-tetrahydrocannabinol*) a la Lista I de la Convención única sobre Estupefacientes de 1961.

En respuesta a las peticiones formuladas por Estados Miembros y a la información enviada por otros organismos del sistema de las Naciones Unidas, el Comité consideró que incluir al  $\Delta^9$ -THC en la misma Convención y en la misma lista que el cannabis (la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961) facilitaría considerablemente la aplicación de las medidas de fiscalización de las convenciones en los Estados Miembros.

## 7.3 Tetrahydrocannabinol (isómeros del THC)

### Identidad de la sustancia

La Lista I del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 contiene actualmente seis isómeros del tetrahydrocannabinol (THC), que incluyen sus variantes estereoquímicas. En la Tabla 1 se enumeran esas moléculas con sus denominaciones químicas. La mayoría solo existen con fines de investigación científica, por lo que no parece haber estudios en marcha que aborden su consumo. Esta entrada en las listas no incluye el *delta-9-tetrahydrocannabinol* (dronabinol).

**Tabla 1:**  
**Moléculas del THC con sus denominaciones químicas**

Molécula	Identidad de la sustancia
<i>delta</i> -6a(10a)-THC	7,8,9,10-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,d</i> ]piran-1-ol
<i>delta</i> -6a(7)-THC	(9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i> )-8,9,10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,d</i> ]piran-1-ol
<i>delta</i> -7-THC	(6 <i>aR</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i> )-6a,9,10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,d</i> ]piran-1-ol
<i>delta</i> -8-THC	(6 <i>aR</i> ,10 <i>aR</i> )-6a,7,10,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,d</i> ]piran-1-ol
<i>delta</i> -10-THC	6a,7,8,9-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,d</i> ]piran-1-ol
<i>delta</i> -9(11)-THC	(6 <i>aR</i> ,10 <i>aR</i> )-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6,6-dimetil-9-metilen-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[ <i>b,d</i> ]piran-1-ol

## Historial de los exámenes de la OMS

Los isómeros del THC fueron objeto de un examen preliminar en la 40.<sup>a</sup> reunión del CEFD, donde se recomendó su examen crítico.

## Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

El  $\Delta^8$ -THC y el  $\Delta^{9,11}$ -THC producen efectos farmacológicos similares a los del  $\Delta^9$ -THC en algunos modelos animales, mientras que el  $\Delta^{10}$ -THC no. En el ser humano, el  $\Delta^8$ -THC muestra actividad cuando se administra por diversas vías como la oral, la intravenosa o la inhalatoria, entre otras. El  $\Delta^{6a,10a}$ -THC presenta en el ser humano efectos psicoactivos similares a los del  $\Delta^9$ -THC, pero es menos potente, efectos que también son similares cuando se fuma, si bien resultan menos acusados y más breves que los causados por este último. Los demás isómeros no han sido analizados en la especie humana.

## Potencial adictivo

No hay datos disponibles de estudios en animales o seres humanos que permitan determinar el potencial de dependencia de ninguno de los seis isómeros del THC. Tampoco existe ningún estudio definitivo sobre los mecanismos de acción de los isómeros, por lo que no es posible extrapolar el mecanismo del probable potencial de dependencia.

## Abuso confirmado o magnitud del abuso

Los datos procedentes de estudios con animales y en seres humanos referentes al potencial adictivo de los isómeros son a lo sumo muy escasos, y en el caso de algunos, inexistentes. No es posible evaluar el potencial adictivo de ninguno a partir de un

mecanismo de acción claramente establecido. Ninguno de los isómeros estudiados muestra indicios de abuso confirmado, pero sí de riesgo de abuso.

En las pruebas de discriminación en animales el  $\Delta^9$ -THC es sustituido por el  $\Delta^{9,11}$ -THC en la mayoría de los estudios e induce efectos característicos de los agonistas de  $CB_1$ , como la supresión de la actividad locomotora, hipotermia, antinocicepción e inmovilidad en la prueba del anillo. El  $\Delta^8$ -THC también induce efectos característicos de los agonistas de  $CB_1$  y efectos discriminativos similares a los del  $\Delta^9$ -THC. Estos dos compuestos mostraron una potencia menor que el  $\Delta^9$ -THC. En cambio, el  $\Delta^{10}$ -THC no mostró efectos discriminativos similares al  $\Delta^9$ -THC en un modelo animal.

Se dispone de muy pocos datos sobre el potencial adictivo de estos isómeros en el ser humano. Los dos que han sido evaluados, el  $\Delta^8$ -THC y el  $\Delta^{6a,10a}$ -THC, produjeron efectos subjetivos similares a los del  $\Delta^9$ -THC cuando se administraron a través de diversas vías.

En resumen, los estudios en animales y seres humanos indican que el  $\Delta^8$ -THC tiene un potencial adictivo de características similares a las del  $\Delta^9$ -THC. Se dispone de muchos menos datos acerca del potencial en tal sentido del  $\Delta^{9,11}$ -THC y del  $\Delta^{6a,10a}$ -THC que procedan de la investigación animal o humana. Los indicios disponibles sobre el  $\Delta^{10}$ -THC son negativos y no hay datos de los dos isómeros restantes.

## Utilidad terapéutica

No hay constancia de que los seis isómeros inscritos en la Lista I del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 tengan alguna utilidad terapéutica.

## Recomendaciones

Actualmente, la Lista I del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 incluye seis isómeros del tetrahidrocannabinol (THC). Estos seis isómeros son químicamente similares al  $\Delta^9$ -THC, que actualmente está incluido en la Lista II de ese Convenio; no obstante, el Comité ha recomendado eliminarlo de esa lista e incluirlo en la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

Si bien esos seis isómeros son químicamente similares al  $\Delta^9$ -THC, las pruebas de su potencial adictivo y de la intoxicación aguda que puedan producir son escasas o inexistentes. No se ha notificado que los isómeros del THC que figuran en la Lista I del Convenio de 1971 ocasionen dependencia física, que se consuman indebidamente o que puedan ser objeto de ese uso indebido de manera que representen un problema para la sociedad y la salud pública. Tampoco se ha informado de que esos isómeros se utilicen con fines médicos o veterinarios.

Si bien el Comité reconoció que, de acuerdo con las pruebas disponibles, estos isómeros no son objeto de un uso indebido y no causan efectos dañinos similares a los asociados con el  $\Delta^9$ -THC, señaló que, debido a la similitud química de estos seis isómeros con el  $\Delta^9$ -THC, es muy difícil que cualquiera de ellos se pueda



diferenciar del  $\Delta^9$ -THC utilizando los métodos habituales de análisis químico. Por consiguiente:

- **Recomendación:** el Comité recomendó añadir el tetrahidrocannabinol (entendiendo que de ese modo se refiere a los seis isómeros que figuran en la Lista I del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971) a la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, con sujeción a la adopción por el Comité de la recomendación de añadir el dronabinol (*delta*-9-tetrahidrocannabinol) a la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

Tal y como se indica en las *Orientaciones para el examen por la OMS de sustancias psicoactivas en el contexto de la fiscalización internacional* (4), no se considera conveniente incluir a una sustancia en las listas de más de un tratado, a fin de facilitar la administración eficaz del sistema internacional de fiscalización. Por consiguiente:

- **Recomendación:** el Comité recomendó eliminar el tetrahidrocannabinol (entendiendo que de ese modo se refiere a los seis isómeros que figuran en la Lista I del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971) de la Lista I del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, con sujeción a la adopción por el Comité de la recomendación de añadir el tetrahidrocannabinol a la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961.

El Comité reconoció que incluir estos seis isómeros en la misma Convención y en la misma lista que el  $\Delta^9$ -THC facilitaría la fiscalización internacional del  $\Delta^9$ -THC y ayudaría a los Estados Miembros a aplicar las medidas de fiscalización a escala nacional.

## 7.4 Extractos y tinturas de cannabis

### Identidad de la sustancia

Los extractos y las tinturas de cannabis son preparados extraídos de las hojas y las flores de *Cannabis sativa* que incluyen aceites e infusiones y Sativex® (extracto que contiene cantidades similares de  $\Delta^9$ -THC y cannabidiol). La planta de cannabis es sometida a un proceso de extracción con el fin de separar los compuestos deseados, como los cannabinoides, de los no deseados. Según el proceso de fabricación los extractos pueden mostrar variaciones en el tono del color, el gusto, el aroma y la consistencia, que va de un aceite fluido a un producto sólido. También pueden tener la forma de preparados de base alcohólica o acuosa.

Los extractos de cannabis se pueden suministrar a través de varias vías de administración, como sublingual, oral, inhalada (fumado o vaporizado), rectal o transdérmica. Muy a menudo la «dosis» del extracto queda definida por la cantidad de  $\Delta^9$ -THC que contiene el preparado. Las tinturas normalmente se administran por vía sublingual o se añaden a alimentos o bebidas. Los aceites se pueden incorporar a alimentos o bebidas o pueden ser vaporizados o «dabeados»

(inhalación del vapor a partir de un preparado calentado). Sativex® se formula en forma de pulverizador para la aplicación en la mucosa bucal.

### Aceites

Los aceites que se producen contienen distintas concentraciones de  $\Delta^9$ -THC. Los más concentrados son los aceites de hachís extraídos con butano o con propano, pues llegan a contener entre un 50 y un 90% de principio activo, el  $\Delta^9$ -THC. También se elaboran aceites con concentraciones altas de cannabidiol por medio de varios métodos. Algunos, como el aceite esencial o el aceite de semillas de cáñamo, no contienen cantidades sustanciales de  $\Delta^9$ -THC o de cannabidiol.

Los extractos de aceite de cannabis también se pueden añadir a una extensa gama de productos alimenticios.

### Extractos acuosos

El extracto acuoso de *C. sativa* se denomina por lo común infusión. La adición de agua en ebullición es el método más sencillo y probablemente uno de los más antiguos para elaborar un extracto de cannabis destinado a la toma oral. La cantidad de  $\Delta^9$ -THC que se extrae con este método es notablemente menor que la obtenible con otros métodos.

### Sativex®

Sativex® es un singular extracto de cannabis que contiene como principales cannabinoides el  $\Delta^9$ -THC y el cannabidiol en una proporción aproximada de 1:1, además de otros cannabinoides secundarios. Se administra mediante pulverización en la mucosa bucal con fines medicinales.

## Historial de los exámenes de la OMS

Los extractos y las tinturas de cannabis figuran en la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Fueron objeto de un examen preliminar en la 40.ª reunión del CEFD, donde se recomendó un examen crítico.

## Semejanzas con sustancias conocidas y efectos en el sistema nervioso central

Los efectos que producen los extractos, tinturas, aceites e infusiones de cannabis con alto contenido en  $\Delta^9$ -THC son similares a los del  $\Delta^9$ -THC consumido aisladamente, pero, como se ha indicado antes, la inhalación de los extractos ricos en  $\Delta^9$ -THC puede agudizar tales efectos y agravar el riesgo de efectos adversos, como los de carácter cardiovascular.

Los efectos adversos más frecuentes de Sativex® son la sensación de mareo y el cansancio, de una intensidad leve o moderada. También se ha informado de otros

efectos transitorios como taquicardia e hipertensión, desorientación, depresión, euforia, reacciones psicóticas y disociación transitorias.

### Potencial adictivo

Numerosos estudios en animales y humanos han demostrado que el componente psicoactivo presente en la mayoría de los extractos, el  $\Delta^9$ -THC, tiene potencial adictivo. Existen datos de que el consumo asiduo de ciertos extractos de cannabis que contienen concentraciones altas de  $\Delta^9$ -THC, como el aceite de hachís extraído con butano, aumenta el riesgo y la intensidad de la dependencia.

### Abuso confirmado o magnitud del abuso

Los datos epidemiológicos disponibles acerca de la magnitud del consumo de los extractos de cannabis son escasos. Estos datos indican que su consumo en forma de esencia oleosa o cerosa con alto contenido de  $\Delta^9$ -THC es minoritario. A pesar de ello, el consumo de tales extractos podría ir en alza y aparentemente conlleva altos niveles de dependencia física del cannabis.

De igual modo, los datos toxicológicos referentes a los extractos, tinturas, aceites e infusiones de cannabis son muy escasos, pero indican que la toxicidad provocada por aquellos que tienen un alto contenido de  $\Delta^9$ -THC resulta semejante a la del  $\Delta^9$ -THC consumido aisladamente. Como se ha señalado antes, la inhalación de los extractos ricos en  $\Delta^9$ -THC puede agudizar los efectos y acarrear un mayor riesgo de efectos adversos.

El extracto de cannabis puede contener restos de disolventes que varían en función del método de fabricación empleado (nafta, isopropanol, acetona, hexano, alcohol etílico o butano), que son nocivos por ingestión y pueden causar quemaduras graves si prenden. Algunos extractos contienen sustancias contaminantes tales como plaguicidas. Los diluyentes como el propilenglicol y el polietilenglicol 400, que se añaden para aumentar la fluidez del aceite de cannabis, de consistencia viscosa, en los cartuchos para vaporizadores, pueden generar concentraciones altas de acetaldehído y formaldehído (ambos compuestos tóxicos) cuando se calientan con ciertos aparatos. Además, los terpenos pueden convertirse en productos de degradación tóxicos, como la metacroleína (irritante) y el benceno (cancerígeno).

Aunque es sabido que la vaporización y la combustión aceleran los efectos psicoactivos, no se ha estudiado el potencial adictivo de los extractos de gran potencia que se consumen mediante vaporización en el ser humano.

Un ensayo clínico en el que se evaluó el potencial adictivo de Sativex® en consumidores recreativos de cannabis reveló que las dosis altas de  $\Delta^9$ -THC inducían efectos similares a los del cannabis, que en cambio no aparecieron con una dosis baja. En los informes de farmacovigilancia de Sativex® no se notifica el uso inadecuado, aunque la euforia es un efecto adverso conocido de este producto.

## Utilidad terapéutica

Sativex® ha recibido la autorización de comercialización para el tratamiento de la espasticidad provocada por la esclerosis múltiple en varios países, así como del dolor neuropático en dicha enfermedad y el dolor crónico de origen neoplásico. En este momento Sativex® también es objeto de investigación en otras indicaciones tales como el trastorno de ansiedad, el trastorno por consumo de cannabis, el trastorno por déficit de atención o hiperactividad, la depresión y las alteraciones del sueño, entre otras.

Los extractos y las tinturas de cannabis no figuran en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (20.ª lista) ni en la Lista Modelo de Medicamentos Pediátricos Esenciales de esta Organización (6.ª lista).

## Recomendaciones

Los extractos y las tinturas de cannabis son preparados obtenidos aplicando disolventes al cannabis, y actualmente, figuran en la Lista I del Convención Única sobre Estupefacientes de 1961. Se trata tanto de preparados de uso en medicina, como los que contienen una mezcla a partes aproximadamente iguales de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (dronabinol;  $\Delta^9$ -THC) y cannabidiol, como de preparados empleados con otros fines que contienen concentraciones elevadas de  $\Delta^9$ -THC, como el aceite de hachís extraído con butano. Los extractos y tinturas se administran por vía oral, mientras que los preparados consumidos indebidamente se suelen calentar para inhalar su vapor. También hay extractos sin efectos psicoactivos que contienen cannabidiol.

El Comité reconoció que el término «extractos y tinturas de cannabis» citado en la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 abarca todos estos preparados con propiedades psicoactivas como aquellos que no las tienen. Además, el Comité señaló que la variabilidad de las propiedades psicoactivas de estos preparados se debe principalmente a variaciones en las concentraciones de  $\Delta^9$ -THC, sustancia que actualmente está incluida en una lista del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, y reconoció que algunos extractos y tinturas de cannabis carentes de propiedades psicoactivas y que contienen principalmente cannabidiol tienen aplicaciones terapéuticas prometedoras.

En la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, los preparados se definen como las mezclas, sólidas o líquidas que contienen una sustancia incluida en la Lista I o la Lista II, y están sujetos en general a las mismas medidas de fiscalización que esa sustancia. El Comité señaló que, en virtud de esta definición, la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 incluye todos los productos que son «extractos y tinturas» de cannabis dentro de los «preparados» de cannabis y, también, en el caso de que se siga la recomendación del Comité de trasladar el dronabinol a la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, dentro de los «preparados» de dronabinol y sus estereoisómeros. Por consiguiente:

- **Recomendación:** el Comité recomendó eliminar los «extractos y tinturas de cannabis» de la Lista I del Convención Única sobre Estupeficientes de 1961.

El Comité reconoció que el hecho de que varios preparados que contienen distintas concentraciones de  $\Delta^9$ -THC se fiscalicen del mismo modo que los «extractos y tinturas» que figuran en la misma Lista representa un problema para las autoridades encargadas de aplicar las medidas de fiscalización en los países.

## 7.5 Preparados de cannabidiol

En su 40.<sup>a</sup> reunión, el Comité de Expertos en Farmacodependencia estudió un examen crítico del cannabidiol y recomendó que los preparados que se consideren cannabidiol puro no se incluyan en las listas de los tratados internacionales de fiscalización de drogas. Aunque el cannabidiol está presente en el cannabis y en la resina de cannabis, carece de propiedades psicoactivas ni potencial de generar adicción y dependencia. Tampoco causa efectos nocivos significativos. Se ha demostrado que el cannabidiol permite tratar eficazmente determinados trastornos epilépticos infantiles que no responden a otros tratamientos. En 2018 fue aprobado con esta indicación en los Estados Unidos de América y la Unión Europea está estudiando actualmente autorizarlo.

- El cannabidiol se puede obtener mediante síntesis química o a partir de la planta de cannabis. El medicamento autorizado (Epidiolex<sup>®</sup>) es un preparado de la planta de cannabis. El Comité señaló que los medicamentos no tienen efectos psicoactivos y que se fabrican como preparados de la planta en cuestión que contienen cantidades ínfimas de  $\Delta^9$ -THC (dronabinol). Epidiolex<sup>®</sup>, que es el preparado de cannabidiol autorizado para tratar la epilepsia infantil, contiene como máximo un 0,15% de  $\Delta^9$ -THC en peso y no causa efectos indicativos de que se pueda utilizar indebidamente o causar dependencia. De conformidad con la recomendación formulada en la 40.<sup>a</sup> reunión del CEFD de que los preparados que se consideren cannabidiol puro no sean objeto de fiscalización, el Comité reconoció que tales preparados contienen cantidades ínfimas de  $\Delta^9$ -THC (como el 0,15% presente en Epidiolex<sup>®</sup>). También reconoció que, para algunos Estados Miembros, puede ser difícil realizar análisis químicos que permitan detectar con exactitud concentraciones del 0,15% de  $\Delta^9$ -THC, por lo que situó las capacidades nacionales de detección de las cantidades ínfimas de esta sustancia psicoactiva en un mínimo del 0,2%.
- **Recomendación:** el Comité recomendó añadir una nota al pie a la Lista I del Convención Única sobre Estupeficientes de 1961 en la que se indique lo siguiente: «Los preparados que contengan predominantemente cannabidiol y no más de un 0,2% de *delta-9-tetrahidrocannabinol* no están sujetos a fiscalización internacional.»

El Comité señaló la prioridad en el uso de las notas al pie en las Listas en relación con el levometorfanol y el levorfanol, cuyos estereoisómeros, el dextrometorfanol y el dextrorfanol, normalmente serían sometidos al mismo nivel de fiscalización que impone la Lista I del Convenio de 1961. Puesto que estas sustancias no son susceptibles de uso indebido ni producen dependencia y se usan con fines médicos, se añadió una nota al pie para indicar que el dextrometorfanol y el dextrorfanol no están sujetos a fiscalización internacional.

## 7.6 Preparados farmacéuticos de cannabis y *delta-9-tetrahidrocannabinol* (dronabinol)

Actualmente hay dos tipos principales de medicamentos autorizados que contienen  $\Delta^9$ -THC (dronabinol). Uno de estos tipos consiste en un preparado de cannabis llamado Sativex® que contiene, a partes aproximadamente iguales, la sustancia psicoactiva  $\Delta^9$ -THC y cannabidiol, que no tiene propiedades psicoactivas. Sativex® se utiliza para tratar la espasticidad y el dolor neuropático provocado por la esclerosis múltiple, así como el dolor crónico de origen neoplásico.

El segundo tipo contiene solamente  $\Delta^9$ -THC como principio activo y se utiliza para tratar la anorexia asociada con pérdida de peso en los pacientes que padecen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y las náuseas y vómitos ocasionados por la quimioterapia antineoplásica que no responden suficientemente a los antieméticos habituales. Los medicamentos autorizados que contienen solamente  $\Delta^9$ -THC como principio activo (Marinol®, Syndros®, etcétera) utilizan  $\Delta^9$ -THC obtenido por síntesis, si bien es posible que, en el futuro, se puedan obtener del cannabis medicamentos que contengan cantidades equivalentes de  $\Delta^9$ -THC. Los efectos terapéuticos y adversos del  $\Delta^9$ -THC sintético son indistinguibles de los del  $\Delta^9$ -THC natural extraído de la planta de cannabis. Todos estos medicamentos se toman por vía oral y su uso está autorizado en varios países.

De acuerdo con los datos disponibles, estos medicamentos que contienen  $\Delta^9$ -THC no se consumen indebidamente, no causan dependencia y no se desvían con fines distintos de los médicos.

El Comité señaló que, del modo que se formulan, no es probable que estos preparados farmacéuticos sean objeto de uso indebido y reconoció también que no se ha demostrado que se consuman indebidamente y que causen efectos dañinos en grado tal que justifique el nivel actual de fiscalización del que son objeto los preparados a base de cannabis incluidos en la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, tales como Sativex®, ni el nivel de fiscalización asociado con la Lista II del Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 que se aplica a los preparados que utilizan *delta-9-THC* sintético, como Marinol® y Syndros®.

Con el fin de no impedir el acceso a estos medicamentos y en referencia al apartado 4 del artículo 3 de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961:

- **Recomendación:** el Comité recomendó añadir a la Lista III de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 los preparados que contengan *delta-9-tetrahidrocannabinol* (dronabinol) obtenidos mediante síntesis química o como preparados de cannabis que se formulen como preparados farmacéuticos con uno o más ingredientes de modo que el *delta-9-tetrahidrocannabinol* (dronabinol) que contengan no se pueda extraer por medios fácilmente accesibles o con un rendimiento que pueda representar un riesgo para la salud pública.

## Agradecimientos

La reunión fue organizada por la Secretaría del Comité de Expertos en Farmacodependencia (CEFD), que forma parte del Departamento de Acceso a Medicamentos, Vacunas y Otros Productos Sanitarios de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra (Suiza). Todos los documentos técnicos se elaboraron bajo la supervisión general de Mariângela Simão, Gilles Forte, Suzanne Hill, Dilkushi Poovendran y Wil de Zwart. Afrah Vogel, Christine Berling y Yosr Arfa prestaron su apoyo en labores administrativas.

La Organización Mundial de la Salud desea reconocer las aportaciones de las siguientes personas al informe técnico:

Kim Wolff, King's College de Londres, Inglaterra; Simon Brandt, Universidad John Moores de Liverpool, Inglaterra; Sandra Comer, Universidad de Columbia, EE. UU.; Mayyada al Wazaify, Universidad de Jordania, Jordania; Jenny Wiley, RTI International, EE. UU.; Ellen Walker, Universidad de Temple, EE. UU.

Jonathon Arnold, Universidad de Sydney, Australia; Susanna Babalonis, Universidad de Kentucky, EE. UU.; Brock Bakewell, Universidad Thomas Jefferson, EE. UU.; Giuseppe Cannazza, Universidad de Módena y Reggio Emilia, Italia; Cinzia Citti, Universidad de Módena y Reggio Emilia, Italia; Haya Fernández, Centro de Toxicomanías y Salud Mental (CAMH), Canadá; Omer S. M. Hasan, Centro de Toxicomanías y Salud Mental, Canadá; Kevin P. Hill, Facultad de Medicina Harvard, EE. UU.; Jakob Manthey, Instituto de Psicología Clínica y Psicoterapia, Alemania; Astrid Otto, Centro de Toxicomanías y Salud Mental, Canadá; Charles V. Pollack, Universidad Thomas Jefferson, EE. UU.; Charlotte Probst, Centro de Toxicomanías y Salud Mental, Canadá; Jurgen Rehm, Centro de Toxicomanías y Salud Mental, Canadá; Julian Sauer, Centro de Toxicomanías y Salud Mental, Canadá; Judith Spahr, Universidad Thomas Jefferson, EE. UU.; Vidhi Thakkar, Centro de Toxicomanías y Salud Mental, Canadá; Sharon Walsh, Universidad de Kentucky, EE. UU.; Jenny Wiley, RTI International, EE. UU.

La edición técnica corrió a cargo de Susan Kaplan.



## Referencias

1. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes ([https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1961\\_es.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_es.pdf)).
2. Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 ([https://www.unodc.org/pdf/convention\\_1971\\_es.pdf](https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_es.pdf)).
3. Reglamento de los cuadros y comités de expertos: Informe de la Secretaría. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1999 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/84818>).
4. Guidance on the WHO review of psychoactive substances for international control. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2010 ([http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/GLS\\_WHORev\\_PsychoactSubst\\_IntC\\_2010.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/GLS_WHORev_PsychoactSubst_IntC_2010.pdf)).
5. Diccionario multilingüe de estupefacientes y sustancias sicotrópicas sometidos a fiscalización internacional. Viena, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (<https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/multilingual-dictionary-of-narcotic-drugs-and-psychoactive-substances-under-international-control.html>).
6. Clandestine manufacture of substances under international control. Viena, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito ([https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/ clandestine-manufacture-of-substances-under-international-control\\_new.html](https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/ clandestine-manufacture-of-substances-under-international-control_new.html)).
7. 2018 World drug report. Viena, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2018 (<https://www.unodc.org/wdr2018/>).
8. Recommended methods for the identification and analysis of fentanyl and its analogues in biological specimens. Viena, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2017 ([https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended\\_methods\\_for\\_the\\_identification\\_and\\_analysis\\_of\\_Fentanyl.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/Recommended_methods_for_the_identification_and_analysis_of_Fentanyl.pdf)).
9. Guidelines on use of handheld Raman field identification devices for drugs. Viena, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito ([https://www.unodc.org/documents/scientific/SCITEC\\_26-Guidelines\\_on\\_Raman\\_Handheld\\_Field\\_Identification\\_Devices.pdf](https://www.unodc.org/documents/scientific/SCITEC_26-Guidelines_on_Raman_Handheld_Field_Identification_Devices.pdf)).



## PUBLICACIONES DE LA OMS SELECCIONADAS POR SU INTERÉS AFÍN

---

---

**The Public Health Dimension of the World Drug Problem: How WHO works to prevent drug misuse, reduce harm and improve safe access to medicines.**

Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2019 (WHO/MVP/EMP/2019.02). Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (12 páginas)

**WHO Expert Committee on Drug Dependence**

40.º report

WHO Technical Report Series, N.º 1013, 2018, ISBN 978-92-4-121022-5 (60 páginas)

**WHO Expert Committee on Drug Dependence**

39.º report

WHO Technical Report Series, N.º 1009, 2018, ISBN 978-92-4-121018-8 (48 páginas)

**The Selection and Use of Essential Medicines**

**Report of the WHO Expert Committee, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children)**

WHO Technical Report Series, N.º 1006, 2017, ISBN 978 92 4 121015 7 (604 páginas)

**WHO Expert Committee on Drug Dependence**

38.º report

WHO Technical Report Series, N.º 1005, 2017, ISBN 978 92 4 1210140 (44 páginas)

**WHO Expert Committee on Drug Dependence**

37.º report

WHO Technical Report Series, N.º 998, 2016, ISBN 978 92 4 120998 4 (34 páginas)

**WHO Expert Committee on Drug Dependence**

36.º Report

WHO Technical Report Series, N.º 991, 2015, ISBN 978 92 4 120991 5 (62 páginas)

**WHO Expert Committee on Drug Dependence**

35.º report

WHO Technical Report Series, N.º 973, 2012, ISBN 978 92 4 120973 1 (27 páginas)

**Garantizando el equilibrio en las políticas nacionales sobre sustancias fiscalizadas: orientación para la disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos fiscalizados**

Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2012, ISBN 978 92 4 356417 3 (78 páginas)

**Conjunto de documentos sobre el dolor persistente en niños: directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas**

Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2012, ISBN 978 92 4 3548128 (229 páginas)

**Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence**

Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 2009, ISBN 978 92 4 154754 3 (129 páginas)

En este informe se presentan las recomendaciones de la 41.<sup>a</sup> reunión del Comité de Expertos en Farmacodependencia de la OMS (CEFD). El Comité es el responsable de evaluar las sustancias psicoactivas como condición previa a su eventual inscripción en las listas de los convenios internacionales de fiscalización de estupefacientes. El Comité revisa la utilidad terapéutica, el riesgo de abuso y dependencia y los perjuicios para la salud pública y la sociedad de cada sustancia. También asesora al Director General de la OMS en materia de inscripción o modificación de las sustancias en las listas. Cuando procede, el Director General comunica estas recomendaciones al Secretario General de la Organización de las Naciones Unidas, quien a su vez lo comunica al consejo de la Comisión de Estupefacientes de esta organización.

El informe resume las conclusiones de la 41.a reunión, en la que el Comité revisó 16 sustancias y formuló recomendaciones. Además reúne actualizaciones procedentes de los organismos internacionales relacionadas con las sustancias fiscalizadas.

