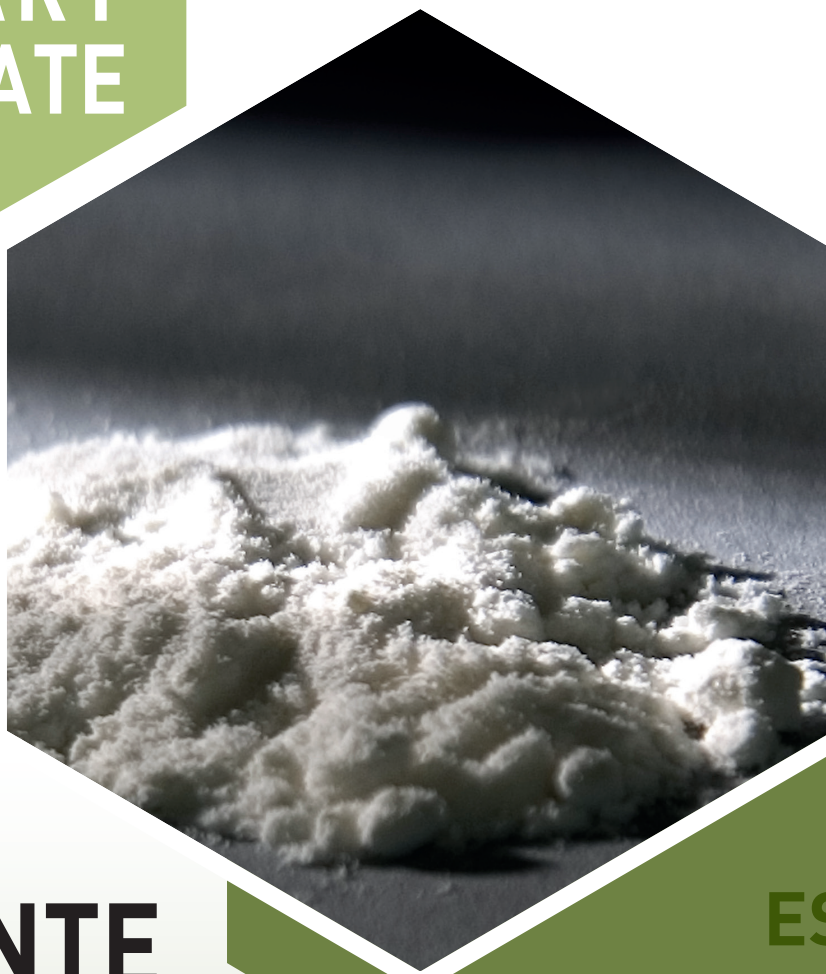




UNODC

Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito

**GLOBAL
SMART
UPDATE**



ES

LA CRECIENTE COMPLEJIDAD DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES

Acerca de Global Smart Update

Las drogas sintéticas plantean uno de los problemas más graves en todo el mundo en lo que respecta al consumo de sustancias. Además de las drogas sintéticas, la aparición del mercado de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) en los últimos años se ha convertido en una cuestión apremiante en la esfera normativa y motivo de honda preocupación a nivel internacional. Se viene observando una interrelación cada vez mayor entre esas nuevas sustancias y los mercados de drogas ilícitas tradicionales, y el mercado de drogas sintéticas sigue evolucionando con rapidez.

La serie Global SMART Update (GSU)* es una publicación del Programa Global de Vigilancia de las Drogas Sintéticas: Análisis, Informes y Tendencias (SMART) de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), a cargo de la Sección de Laboratorio y Asuntos Científicos de la Oficina. Se publica dos veces al año en español, inglés y ruso. El Programa Global SMART pretende fortalecer la capacidad de los Estados Miembros en regiones prioritarias para generar, gestionar, analizar, comunicar y utilizar información sobre drogas sintéticas con el fin de formular políticas y programas eficaces.

Entre los principales productos y servicios del Programa Global SMART figuran cursos prácticos de fomento de la capacidad, recopilación de datos sobre drogas en línea, informes de evaluación nacionales, regionales y mundiales, y el sistema de alerta temprana de la UNODC sobre nuevas sustancias psicoactivas. El portal web del sistema de alerta temprana proporciona acceso a información sobre NSP, en particular sobre las últimas novedades, la aparición de nuevas sustancias de este tipo, las tendencias mundiales, análisis químicos, toxicología, farmacología y medidas legislativas. (Puede consultarse en: www.unodc.org/nps y www.unodc.org/tox).

Números anteriores

- Expansión del mercado de drogas sintéticas - Consecuencias para la fiscalización de precursores (GSU 23, marzo de 2020)
- El mercado de estimulantes de tipo anfetamínico, un decenio después del Plan de Acción de 2009 (GSU 22, octubre de 2019)
- Claves para entender la crisis mundial de los opioides (GSU 21, marzo de 2019)
- La metanfetamina sigue dominando los mercados de drogas sintéticas (GSU 20, septiembre de 2020)

* La información y los datos incluidos en el presente informe proceden del cuestionario para los informes anuales presentados por los Estados Miembros a la UNODC, el sistema de alerta temprana sobre NSP de la UNODC, informes gubernamentales oficiales, comunicados de prensa, revistas científicas o incidentes confirmados por las oficinas extrasede de la UNODC. El presente informe no ha sido objeto de revisión editorial oficial. El contenido de esta publicación no refleja necesariamente la opinión ni las políticas de la UNODC ni de las organizaciones que han contribuido a ella, ni implica la aprobación de estas. Al citar la presente publicación, se sugiere mencionar la siguiente fuente: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (2019). La creciente complejidad de la crisis de los opioides. Global SMART Update, Volumen 24 (Viena, septiembre de 2020)..

INDICE

A. INTRODUCCIÓN	3
La crisis multidimensional de los opioides: ¿qué, por qué y cómo?	3
Las sustancias con efectos opioides son uno de los grupos de NSP que más rápidamente están creciendo	4
La tragedia mundial del dolor y el sufrimiento innecesarios: un acceso insuficiente a los opioides sometidos a fiscalización internacional para uso médico	4
B. RESPUESTAS NORMATIVAS A LA CRISIS DE LOS OPIOIDES EN LOS PLANOS INTERNACIONAL Y NACIONAL	5
C. LA CRECIENTE COMPLEJIDAD DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES - APARICIÓN DE UNA NUEVA GENERACIÓN DE OPIOIDES SINTÉTICOS	6
Tendencias de los opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo	6
Opioides farmacéuticos fallidos: de posibles medicamentos a amenazas para la salud pública	8
Semejanza estructural no equivale a actividad farmacológica igual: los casos del W-18 y el bencilfentanilo	9
Disponibilidad de opioides farmacéuticos falsificados y no autorizados	10
D. CÓMO RESPONDER A UNA CRISIS DE OPIOIDES CADA VEZ MÁS COMPLEJA	10
Mejorar el acceso a los opioides para uso médico	10
La importancia de los sistemas de alerta temprana	11
Mejora de las capacidades forenses	11
Expansión de las alianzas público-privadas	11
Mejora de las respuestas legislativas	11
E. CONCLUSIÓN	11
Repercusiones de la pandemia de COVID-19 en la evolución de la crisis de los opioides	12
Efectos en el tráfico y la fabricación de opioides sintéticos	12
Efectos en el uso de opioides sintéticos	12
REFERENCIAS	13

LA CRECIENTE COMPLEJIDAD DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES

A. INTRODUCCIÓN

La actual crisis de los opioides es una cuestión de enorme alcance en la esfera de las políticas sobre drogas y salud pública, que afecta a varias regiones geográficas. Desde su aparición se han tomado medidas, a nivel tanto nacional como internacional, para elaborar respuestas normativas integradas con el fin de hacer frente a la situación. Sin embargo, a pesar de que se han hecho algunos progresos, la crisis sigue aumentando su expansión geográfica y su complejidad se agudiza con la aparición de una nueva generación de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) con efectos opioides, entre ellas sustancias pertenecientes a clases estructurales químicas que hasta ahora no habían estado presentes de manera significativa en los mercados de drogas ilícitas. Esta evolución de los grupos estructurales químicos apunta a la posible elaboración de nuevas sustancias semejantes que pueden agravar los ya importantes problemas a que se enfrentan los sistemas de salud pública y de fiscalización de drogas. Además, la aparición de la pandemia de COVID-19 a finales de 2019 y principios de 2020 puede complicar y modificar aún más las tendencias observadas en la crisis.

En este número de Global SMART Update se ofrece un panorama general de la crisis multidimensional de los opioides y se destacan las principales respuestas normativas a nivel internacional y nacional que se han dado hasta la fecha. También se presentan las principales novedades relacionadas con las NSP con efectos opioides y se examina la forma en que esas novedades se ven afectadas por las medidas de fiscalización en vigor. Además, se esbozan posibles respuestas normativas y se examina la forma en que la pandemia de COVID-19 puede influir en la actual crisis de los opioides.

“...a pesar de que se han hecho algunos progresos, la crisis sigue aumentando su expansión geográfica y su complejidad se agudiza con la aparición de una nueva generación de nuevas sustancias psicoactivas (NSP) con efectos opioides...”

La crisis multidimensional de los opioides: ¿qué, por qué y cómo?

La fase actual de la crisis de los opioides se caracteriza principalmente por un importante aumento a escala mundial del uso de opioides con fines no médicos y del número de sobredosis relacionadas con opioides en los últimos años.¹ Sin embargo, a pesar de que el factor común son los opioides, la crisis tiene en realidad naturaleza multidimensional y sus características difieren de manera muy marcada entre unas regiones geográficas y otras.

La crisis de los opioides en América del Norte tiene como rasgos característicos la elevada

“...a pesar de que el factor común son los opioides, la crisis tiene en realidad naturaleza multidimensional y sus características difieren de manera muy marcada entre unas regiones geográficas y otras.”

prevalencia del uso de opioides con fines no médicos y las altas tasas de mortalidad causadas por los opioides farmacéuticos, la heroína y los opioides sintéticos² en los dos últimos decenios.^{3,4} La actual ola de consumo de opioides, probablemente la más mortífera, comenzó alrededor de 2013 en los Estados Unidos y está asociada a la aparición del fentanilo, los análogos del fentanilo y otros opioides sintéticos en la oferta de drogas ilícitas⁵. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos informaron de que, si bien las muertes por sobredosis relacionadas con todos los opioides, los opioides de venta con receta y la heroína disminuyeron de 2017 a 2018, las muertes relacionadas con opioides sintéticos (muy probablemente fentanilo y sus análogos fabricados ilícitamente) aumentaron en un 10 % durante el mismo período y representaron dos terceras partes (31.335) de las muertes relacionadas con opioides en 2018.⁶ Algo parecido sucedió en el Canadá, donde se registraron mayores cifras de muertes relacionadas con los opioides entre 2016 y 2019.⁷ Entre enero y diciembre de 2019 se produjeron en el país un total de 3.823 muertes claramente relacionadas con los opioides; de ellas, el 94 % fueron accidentales y el 77 % estuvieron asociadas al fentanilo o a análogos del fentanilo.⁸ También se multiplicaron por 26 las incautaciones de fentanilo, que pasaron de unos 96 kg en 2015 a más de 2,9 toneladas en 2018.⁹ La naturaleza de la crisis de los opioides en esta región parece estar impulsada en gran medida por la oferta, a través de una combinación de factores entre los que cabe señalar las altas tasas de consumo de opioides con fines no médicos y la adulteración o sustitución de los suministros ilícitos de heroína y opioides farmacéuticos desviados por fentanilo, análogos del fentanilo y otros opioides sintéticos por parte de grupos delictivos organizados con el objeto de reducir los costos.^{10,11,12}

FIGURA 1: Características mundiales y regionales de la doble crisis de los opioides



Fuente: Elaborado por la UNODC.

En cambio, en África Occidental y Central y África Septentrional, la crisis de los opioides presenta una elevada prevalencia del uso con fines no médicos de opioides farmacéuticos, en particular tramadol. Aunque no se dispone de estimaciones de la prevalencia a nivel nacional respecto de la mayoría de los países en estas subregiones, los estudios y encuestas realizados en algunos países indican un uso extendido del tramadol con fines no médicos.¹³ En Nigeria, en una amplia encuesta sobre drogas realizada en 2017 se estimó que el 4,7 % de la población (4,6 millones de personas) de entre 15 y 64 años de edad había consumido opioides farmacéuticos con fines no médicos, principalmente tramadol y, en menor medida, codeína o morfina.¹⁴ En Egipto también se ha observado un aumento del uso de tramadol con fines no médicos entre las personas ingresadas para el tratamiento de trastornos relacionados con drogas desde 2000.¹⁵ En

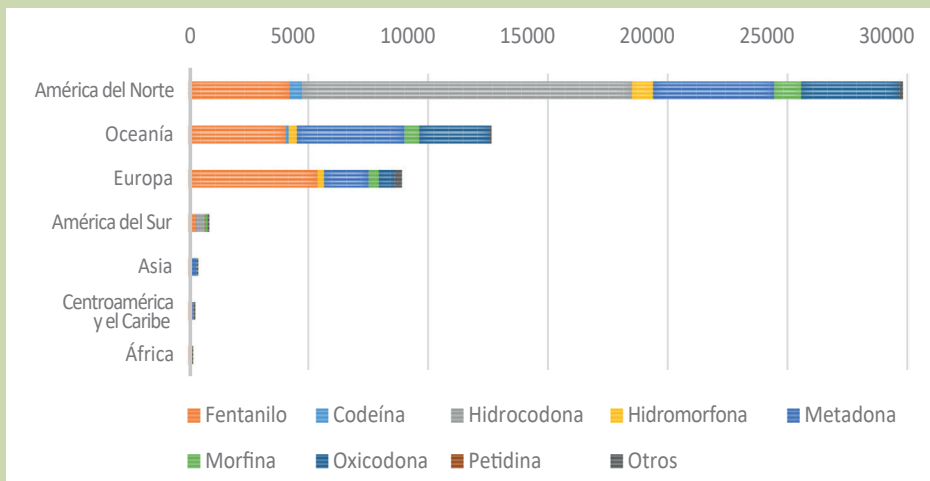
La tragedia mundial del dolor y el sufrimiento innecesarios: un acceso insuficiente a los opioides sometidos a fiscalización internacional para uso médico

Al mismo tiempo que existe la necesidad de controlar a nivel internacional el tráfico y el uso no médico de los opioides, existen graves desigualdades en el mundo en cuanto al acceso a los analgésicos opioides sometidos a fiscalización internacional para el tratamiento del dolor y los cuidados paliativos. Mientras que, según las estimaciones, el año pasado el 1,2 % de la población mundial utilizó opioides con fines no médicos, se calcula que el 80 % de la población mundial tiene un acceso limitado o nulo a medicamentos fiscalizados, especialmente para el tratamiento del dolor.^{24,25} A pesar de que en los últimos 20 años ha aumentado a nivel mundial la disponibilidad de opioides farmacéuticos fiscalizados para usos médicos, el crecimiento no es uniforme, sino que está sesgado hacia las (sub)regiones de mayores ingresos, especialmente en América del Norte, Oceanía y Europa Occidental y Central (véase la figura 3).²⁶ Además, el aumento se debe en gran medida a la mayor disponibilidad de analgésicos sintéticos de precio elevado (por ejemplo, fentanilo y oxicodona), concentrada en los países de renta alta, lo que no corresponde con un aumento de la disponibilidad de analgésicos opiáceos más asequibles, como la morfina.²⁷ La Comisión Lancet sobre Cuidados Paliativos y Alivio del Dolor determinó que de la cantidad media de opioides equivalente a 298,5 toneladas de morfina distribuida anualmente en el mundo entre 2010 y 2013, 287,7 toneladas se distribuyeron a países de ingreso alto, lo que representa un exceso del 233 % respecto de sus necesidades previstas de 86,4 toneladas, mientras que solo 0,1 toneladas se distribuyeron a países de ingreso bajo, lo que supone un 99,7 % por debajo de sus necesidades previstas de 37,2 toneladas. Del mismo

modo, la distribución de opioides en equivalentes de morfina en países de ingreso mediano alto y mediano bajo fue inferior a sus necesidades previstas en un 96,7 % y un 99,3 %, respectivamente.²⁸ Otra cuestión importante que se ha observado es que, en promedio, el 88 % de la morfina fabricada entre 1997 y 2016 fue transformada por las empresas farmacéuticas en codeína u otras sustancias afines en lugar de utilizarse en preparados de morfina para cuidados paliativos. Esto se debe en parte a la comercialización y el suministro de opioides más caros por parte de las empresas farmacéuticas, lo que ha reducido

la disponibilidad de opiáceos entre todos los analgésicos opioides a lo largo de los años y, en última instancia, la capacidad de los servicios de salud para tratar el dolor, especialmente en los países con ingresos bajos o medios.²⁹ El desequilibrio en el acceso a los analgésicos opioides para uso médico y el creciente uso no médico de los opioides sintéticos pone de manifiesto la dualidad de la crisis de los opioides y el conflicto entre objetivos, a saber, el acceso frente a la fiscalización, a que se enfrentan los sistemas de fiscalización de drogas internacionales y nacionales.

FIGURA 2: Consumo medio de determinados opioides, por región, expresado en dosis diarias definidas con fines estadísticos (S-DDD) por millón de habitantes al día, 2016-2018



Fuente: Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, *Estupefacientes: Previsiones de las necesidades mundiales para 2020; estadísticas de 2018 (E/INCB/2019/2)*, pág. 264.
Nota: Las estadísticas incluyen los ocho opioides más consumidos y otros (incluida la tilidina), y excluyen la buprenorfina y los preparados incluidos en la Lista III de la Convención de 1961.

una encuesta nacional realizada en 2016 se estimó que el 3 % de la población adulta había utilizado tramadol con fines no médicos el año anterior, y que casi el 68 % de las personas sometidas a tratamiento por trastornos relacionados con el consumo de drogas recibían tratamiento por uso de tramadol.^{16,17} El Sector de Medicina Forense del Ministerio de Justicia de Egipto también notificó 43 muertes relacionadas directamente con el uso indebido de tramadol en 2017.¹⁸ Entre 2014 y 2018, las subregiones de África Occidental y Central y África Septentrional representaron conjuntamente alrededor del 89 % de las cantidades totales de tramadol incautadas en todo el mundo.¹⁹ También hay indicios de una expansión del mercado de tramadol en el Cercano Oriente, Oriente Medio y Asia Sudoccidental, ya que países como el Líbano, Qatar y los Emiratos Árabes Unidos²⁰ han comunicado que el tramadol es una de las sustancias más utilizadas de forma indebida en los últimos años;

“...urge encontrar el equilibrio entre las respuestas en materia de fiscalización de drogas y salud pública y un acceso adecuado a los analgésicos opioides para la investigación científica y los usos médicos...”

además, la región ocupa el tercer lugar en importancia (6 %) en cuanto a las incautaciones de tramadol entre 2014 y 2018, después de África Occidental y Central (81 %) y África Septentrional (8 %).²¹ Es probable que la naturaleza de la crisis de los opioides en esas subregiones sea resultado de las dificultades que plantea la reglamentación de los medicamentos y de la gran disponibilidad de opioides farmacéuticos desviados o fabricados ilícitamente en el mercado informal para satisfacer la demanda.^{22,23}

Estas diferencias fundamentales hacen que la actual crisis de los opioides tenga un carácter multidimensional y, por consiguiente, sea especialmente difícil tanto para las autoridades nacionales como para los organismos internacionales. Además, urge encontrar el equilibrio entre las respuestas en materia de fiscalización de drogas y salud pública y un acceso adecuado a los analgésicos opioides para la investigación científica y los usos médicos, como el tratamiento del dolor y los cuidados paliativos.

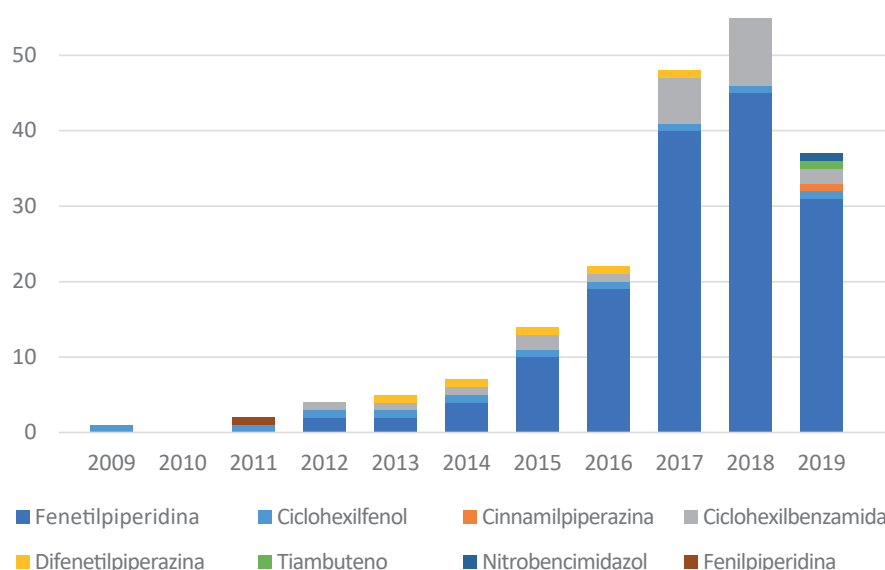
Las sustancias con efectos opioides son uno de los grupos de NSP que más rápidamente están creciendo

El rápido aumento del número de NSP con efectos opioides en el mercado de drogas ilícitas representa un nuevo problema grave para la comunidad internacional. En el último decenio, el número de esas sustancias que se notificó cada

año al sistema de alerta temprana de la UNODC sobre NSP aumentó considerablemente, de apenas 1 en 2009 a 55 en 2018 (véase la figura 2). Además, entre 2015 y 2019, el número de opioides sintéticos expresado como proporción del total de NSP sintéticas notificadas se cuadruplicó, pasando del 2 % al 8 %.

A consecuencia de la rápida aparición y la creciente prevalencia de las NSP con efectos opioides, asociadas a considerables riesgos para la salud pública, también ha aumentado el número de esas sustancias sometidas a fiscalización internacional. A pesar de que apenas representan una pequeña fracción del total de las NSP sintéticas notificadas al sistema de alerta temprana de la UNODC (8 %), casi un tercio (17 de 60) de las NSP incluidas entre 2015 y 2020 en las listas de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972 ("Convención de 1961") o en el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 ("Convenio de 1971") eran sustancias con efectos opioides. En comparación, solo 18 cannabinoides sintéticos y 17 NSP estimulantes fueron sometidos a fiscalización internacional durante el mismo período, a pesar de que estos grupos de efectos farmacológicos representan en torno al 30 % de las NSP sintéticas notificadas al sistema de alerta temprana de la UNODC.

FIGURA 3: Número de distintas NPS sintéticas con efectos opioides notificadas cada año, por clase estructural química, 2009 - 2019



Fuente: Sistema de alerta temprana sobre NSP de la UNODC, 2020.

Nota: Entre 2009 y 2019 se notificó a la UNODC un total de 77 NSP sintéticas con efectos opioides distintas (aunque no todas se notificaron cada año). Se excluyeron del análisis las sustancias de origen vegetal porque suelen contener gran número de sustancias diferentes, algunas de las cuales pueden ser desconocidas y cuyos efectos e interacciones no se conocen a fondo. Los datos correspondientes a 2019 son preliminares.

B. RESPUESTAS NORMATIVAS A LA CRISIS DE LOS OPIOIDES EN LOS PLANOS INTERNACIONAL Y NACIONAL

A pesar de todas las dificultades señaladas, la comunidad internacional ha dado importantes pasos hacia la elaboración de un conjunto de respuestas internacionales y nacionales equilibradas para abordar diversos aspectos de la creciente crisis de los opioides (véase la figura 4). En 2018, la Comisión de Estupefacientes, en su 61^{er} período de sesiones, aprobó por primera vez una resolución en la que se hacía referencia directa a la mejora y el fortalecimiento de la cooperación internacional y regional para hacer frente a las amenazas que plantea el uso no médico de los opioides sintéticos. Ese mismo año, la UNODC puso en marcha una estrategia integrada basada en un conjunto general de principios complementarios para apoyar a los Estados Miembros y coordinar la respuesta internacional a la crisis de los opioides. Además, entre 2018 y 2020, la Comisión de Estupefacientes incluyó 12 análogos del fentanilo en las listas de la Convención de 1961.

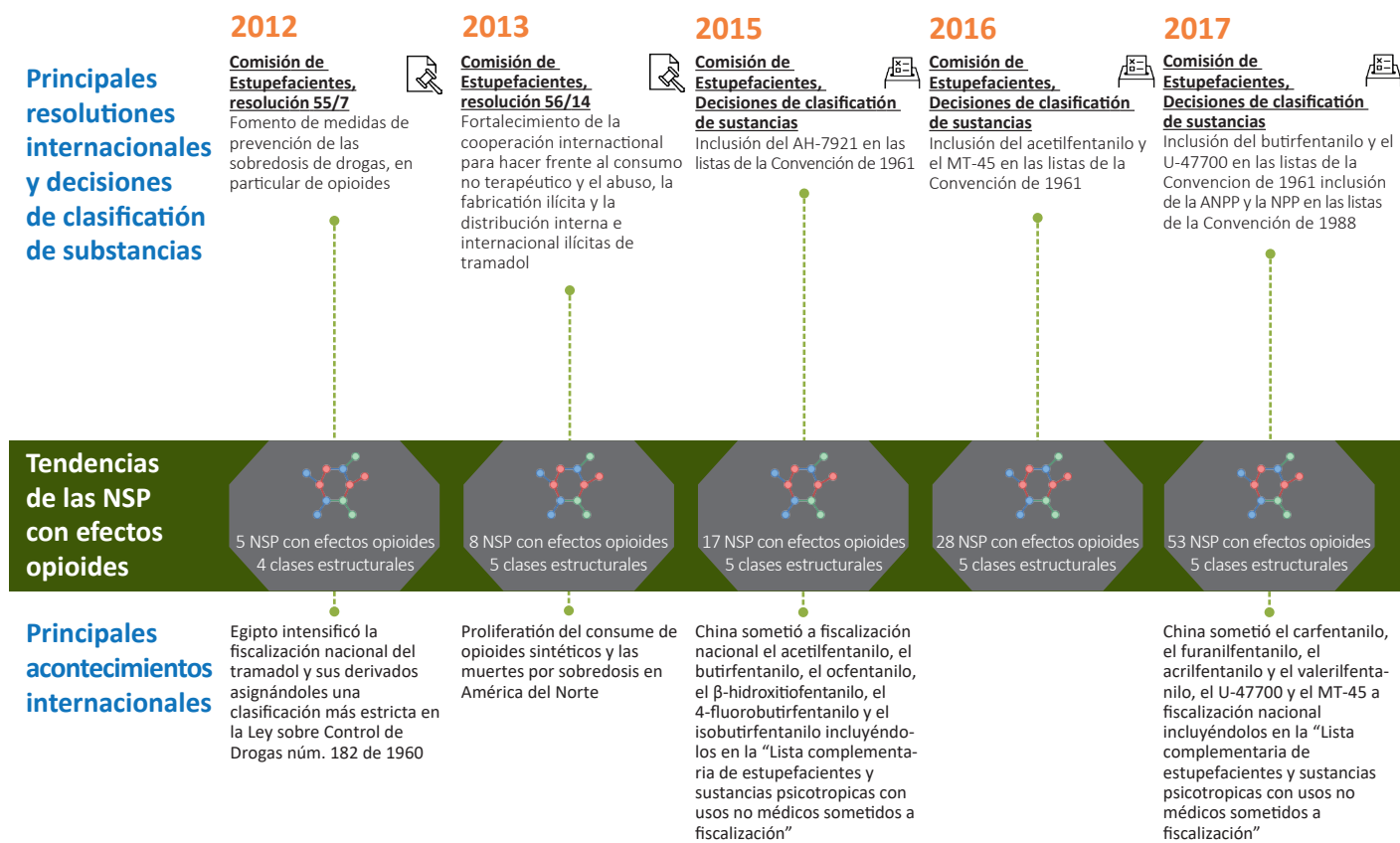
También se han dado respuestas a la crisis en el plano nacional. En abril de 2018, la India incluyó el tramadol en su Ley sobre Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas con el fin de regular y mejorar el cumplimiento de la ley en la fabricación, la importación, la exportación y la venta de tramadol, y para imponer sanciones penales por las infracciones de esas normas, aumentando en la práctica los controles sobre el tramadol más allá de los

"...la comunidad internacional ha dado importantes pasos hacia la elaboración de un conjunto de respuestas internacionales y nacionales equilibradas para abordar diversos aspectos de la creciente crisis de los opioides..."

controles de prescripción vigentes recogidos en su Ley de Estupefacientes y Cosméticos de 1940 y en el Reglamento de Estupefacientes y Cosméticos de 1945.^{30,31,32} Este cambio parece haber surtido efecto en la oferta de tramadol en África Occidental, ya que los informes procedentes de Ghana y Nigeria indican una importante disminución de las incautaciones de la droga en las fronteras, así como una menor disponibilidad y un aumento de los precios del tramadol en los mercados ilícitos de esos países.³³ En cambio, los efectos no se han sentido de manera uniforme en toda África Occidental: algunos países, como Benin, siguieron notificando importantes incautaciones de tramadol en el primer semestre de 2019, lo que sugiere que el tráfico de tramadol a gran escala sigue activo en la región.^{34,35} De igual modo, a pesar de que la sustancia es objeto de una fiscalización nacional más estricta desde 2012, Egipto sigue incautando

grandes cantidades de tramadol desviado, falsificado y de calidad inferior (más de 231 millones de comprimidos en 2017), parte del cual contiene una amplia variedad de impurezas.³⁶ Países como el Canadá,³⁷ China³⁸ y los Estados Unidos^{39,40} han ampliado sus medidas nacionales de fiscalización de los análogos del fentanilo y/o los precursores del fentanilo y han intensificado la cooperación con asociados internacionales y nacionales para hacer frente a las actividades ilícitas relacionadas con esas sustancias. Los primeros indicios tras la ampliación de las medidas nacionales de fiscalización de China en 2019 para incluir a todos los análogos del fentanilo sugieren que está pasando de contrabando de China a América del Norte una cantidad menor de esta clase de sustancias, aunque están aumentando los intentos de fabricarlas dentro de la región, especialmente en México, a partir de precursores químicos procedentes de Asia Oriental y Meridional.⁴¹ Algunos países como los Estados Unidos también han intensificado sus respuestas en materia de salud pública para promover la prescripción racional de opioides y ampliar el acceso a los servicios de prevención y tratamiento.^{42,43}

FIGURA 4: Principales acontecimientos normativos a escala internacional y nacional en relación con la crisis de los opioides, 2012-2020



Fuente: Elaborado por la UNODC sobre la base de varias resoluciones y decisiones de la Comisión de Estupefacientes, y en el sistema de alerta temprana de la UNODC sobre nuevas sustancias psicoactivas.

Nota: La "Convención de 1961" se refiere a la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972 y la "Convención de 1988" se refiere a la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988.

C. LA CRECIENTE COMPLEJIDAD DE LA CRISIS DE LOS OPIOIDES - APARICIÓN DE UNA NUEVA GENERACIÓN DE OPIOIDES SINTÉTICOS

Además de las novedades relacionadas con el tramadol y el fentanilo y sus análogos, ha surgido y ganado terreno en el mercado ilícito una nueva generación de opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo, lo que añade mayor complejidad a la crisis de los opioides. Los opioides, o los agonistas de los receptores de opioides, interactúan con los receptores de opioides del organismo, incluido el receptor μ (μ) que es responsable de activar el sistema de recompensa del cerebro y de producir analgesia o alivio del dolor al disminuir la transmisión de este. Esto da lugar a diversos efectos fisiológicos y psicológicos, entre los que cabe citar depresión respiratoria, estreñimiento, euforia, sedación, sensación de calor y dependencia.^{44,45} La magnitud de estos efectos depende del opioide sintético específico que se haya consumido y del tipo de receptor o receptores activados o inhibidos.^{46,47}

A pesar de que tienen efectos farmacológicos semejantes, los opioides pueden pertenecer a diversas clases estructurales químicas que van desde los morfínicos hasta las fenetilpiperidinas. Alrededor del 83 % de los opioides incluidos en las Listas de la Convención de

1961 pertenecen a cuatro grandes clases estructurales: **morfínicos** (entre ellos la heroína, la hidrocodona y la oxycodona); **fenetilpiperidinas** (incluidos el fentanilo y los análogos del fentanilo); **fenilpiperidinas** (incluidas la petidina y la cetobemidona); y **difenilheptanos** (incluidos la metadona y el acetilmetadol). El 17 % restante pertenece a diversas clases estructurales más pequeñas, como las difenilmorfolinas, los tiambutenos y las difenilheptanonas (véase la figura 5). Para los fines de la presente publicación, los opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo se definen como opioides pertenecientes a clases estructurales químicas diferentes de la del fentanilo y los análogos del fentanilo (es decir, las fenetilpiperidinas).

Tendencias de los opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo

El número de opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo que se ha notificado no ha dejado de aumentar a lo largo del último decenio,

pasando de un promedio de dos sustancias por año entre 2009 y 2014 a diez sustancias solo en 2018.⁴⁸ Un análisis de las NSP con efectos opioides según su clase estructural química pone de manifiesto las tendencias en la diversidad estructural y la popularidad de ciertas clases químicas en el mercado de NSP con efectos opioides. En 2009, solo se comunicó al sistema de alerta temprana de la UNODC una clase química de NSP con efectos opioides. Esta cifra aumentó a cinco en 2015 y a ocho en 2019, lo que indica una mayor diversificación de clases químicas de NSP con efectos opioides en el mercado mundial (véase la figura 6). Es interesante que algunas sustancias pertenecientes a cuatro de las ocho clases químicas, entre ellas las ciclohexilbenzamidas (por ejemplo, U-47700, AH-7921), las difenilpiperazinas (por ejemplo, MT-45), las cinnamylpiperazinas (por ejemplo, 2-metil-AP-237) y los ciclohexilfenoles (por ejemplo, O-desmetiltramadol) no figuraban en las listas de la Convención de 1961 antes de 2015. Además, algunas sustancias

2018

Comisión de Estupefacientes, resolución 61/8

Mejoramiento y fortalecimiento de la cooperación internacional y regional y de las iniciativas nacionales para hacer frente a las amenazas internacionales que plantea el uso no médico de los opioides sintéticos



Comisión de Estupefacientes, Decisiones de clasificación de sustancias

Inclusión del acrilfentanilo, el carfentanilo, el ocfentanilo, el 4-fluoroisobutirfentanilo, el furanilfentanilo y el tetrahidrofuranilfentanilo en las listas de la Convención de 1961



2019

Comisión de Estupefacientes, resolución 62/4

Promover enfoques eficaces e innovadores, mediante la adopción de medidas a nivel nacional, regional e internacional, para hacer frente a los múltiples retos que plantea el uso no médico de las drogas sintéticas, en particular los opioides sintéticos



Comisión de Estupefacientes, resolución 62/5

Fortalecimiento de la capacidad de los Estados Miembros para estimar y evaluar adecuadamente la necesidad de sustancias sujetas a fiscalización internacional para fines médicos y científicos



2020

Comisión de Estupefacientes, resolución 63/3

Promoción de la sensibilización, la educación y la capacitación como parte de un enfoque amplio para garantizar la disponibilidad de sustancias sometidas a fiscalización internacional y el acceso a ellas para fines médicos y científicos y mejorar su uso racional



Comisión de Estupefacientes, Decisiones de clasificación de sustancias

Inclusión del crotonilfentanilo y el valerilfentanilo en las listas de la Convención de 1961



73 NSP con efectos opioides
5 clases estructurales

77 NSP con efectos opioides
5 clases estructurales

India introdujo medidas de control más restrictivas para la fabricación, la importación, la exportación y la venta de tramadol incluyéndolo en su Ley sobre Estupefacientes y Sustancias Psicotrópicas

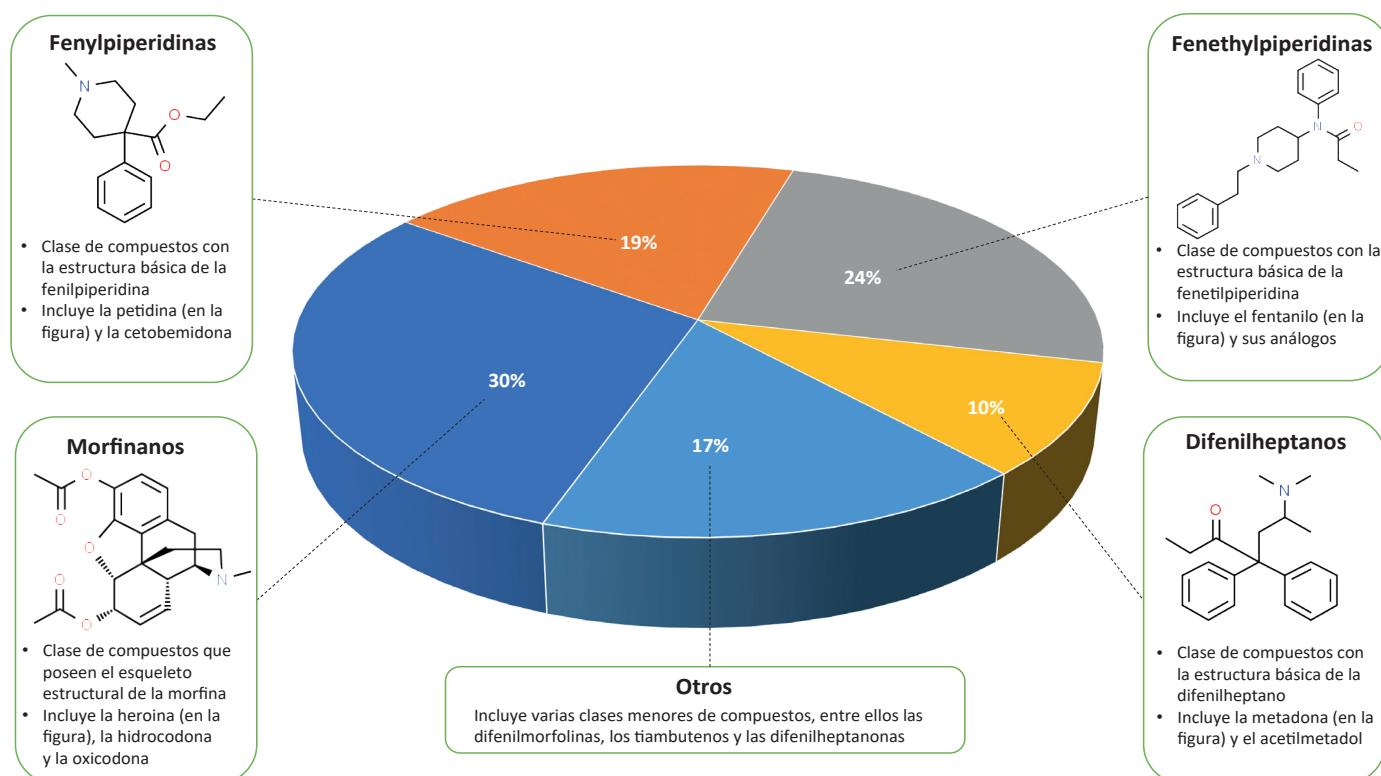
China incluyó la NPP y la 4-ANPP como precursores objeto de fiscalización en la Lista del "Reglamento sobre la Administración de Sustancias Químicas Precursoras"

China introdujo medidas de fiscalización de drogas basadas en legislación genérica sobre el fentanilo, lo que en la práctica tuvo como resultado la inclusión de más de 1.400 análogos del fentanilo conocidos en la "Lista complementaria de estupefacientes y sustancias psicotrópicas con usos no médicos sometidos a fiscalización"

Lanzamiento de la estrategia integrada sobre opioides de la UNODC



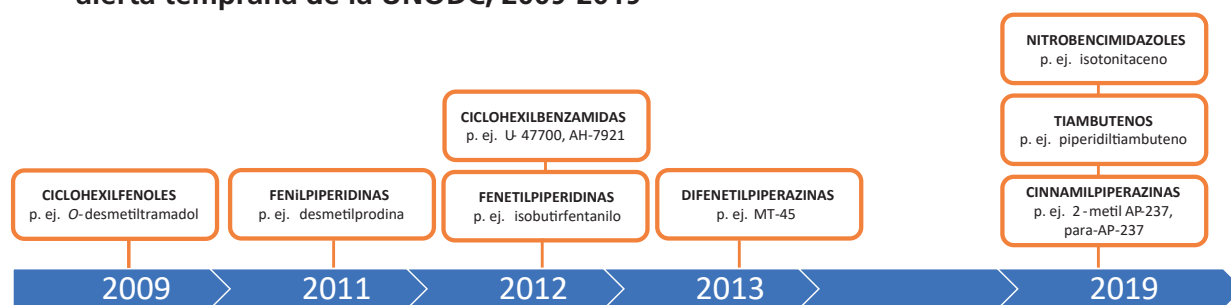
FIGURA 5: Distribución de los opioides en la Convención de 1961, 1961-2020



Fuente: Elaborado por la UNODC sobre la base de las Listas de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972 ("Convención de 1961"), a 7 de mayo de 2020.

Nota: Basado en el análisis de 124 opioides de las Listas de la Convención de 1961, excluidos los opiáceos.

FIGURA 6: Clases estructurales químicas de NSP con efectos opioides comunicadas al sistema de alerta temprana de la UNODC, 2009-2019



Fuente: UNODC, Sistema de alerta temprana sobre NSP, 2020.

Nota: Basado en un análisis de 77 NSP sintéticas distintas con efectos opioides comunicadas a la UNODC. Se excluyeron del análisis las sustancias de origen vegetal porque suelen contener gran número de sustancias diferentes, algunas de las cuales pueden ser desconocidas y cuyos efectos e interacciones no se conocen a fondo. Los datos correspondientes a 2019 son preliminares.

pertenecientes a tres clases químicas de opioides, las cinnamilpiperazinas, los tiambutenos (por ejemplo, el piperidiltiambuteno) y los nitrobenzimidazoles (por ejemplo, el isotonitaceno) no aparecieron en el mercado mundial de NSP hasta 2019. Las fenetilpiperidinas (o los análogos del fentanilo en general) siguen siendo la clase química de opioides predominante y de más rápido crecimiento entre las NSP con efectos opioides, seguidas de las ciclohexilbenzamidias (véase la figura 2).

La brorfina (1-(1-(1-(4-bromofenil)etil)piperidin-4-il)-1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona) es un ejemplo de opioide sintético no relacionado con el fentanilo que ha aparecido recientemente y que se viene detectando con frecuencia cada vez mayor en muestras de drogas incautadas y en casos forenses desde 2019, especialmente después de que la Dirección de Lucha contra las Drogas de los Estados Unidos sometiera temporalmente a fiscalización el isotonitaceno en junio de 2020.⁴⁹ A pesar de presentar semejanzas estructurales con el fentanilo, la brorfina difiere de él en aspectos fundamentales, debido a la presencia añadida de los grupos 4-bromo y 1,3-dihidro-2H-benzoimidazol-2-ona (o la subclase fenetilpiperidina-benzimidazolona), por lo que queda fuera del ámbito típico de la legislación genérica en relación con los análogos del fentanilo.⁵⁰

Estas tendencias de las NSP con efectos opioides indican que el mercado de opioides sintéticos se ha orientado hacia clases químicas de opioides más nuevas y diversas para sustituir rápidamente a las “generaciones más antiguas” de sustancias cuando estas son sometidas a fiscalización y a un riguroso escrutinio por parte de las fuerzas policiales. Sin embargo, muchos de estos opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo no son inventos nuevos ni recientes; lo reciente es su aparición en el mercado ilícito. La mayoría de estos “nuevos” opioides pertenecen a categorías de productos farmacéuticos que se obtuvieron en un principio como agentes terapéuticos pero que nunca llegaron a comercializarse (lo que se conoce como “fármacos fallidos”), o bien son productos farmacéuticos falsificados o no registrados/no autorizados que se venden en países donde no está aprobado su uso con fines médicos. Otros opioides “nuevos” son

“...el mercado de opioides sintéticos se ha orientado hacia clases químicas de opioides más nuevas y diversas...”

típicamente análogos de opioides de cualquiera de estas dos categorías que se han obtenido mediante modificaciones sucesivas de su estructura química con el fin de eludir la legislación vigente. Aunque la potencia y los efectos farmacológicos de estos opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo pueden diferir considerablemente de los del fentanilo, pueden ser sumamente peligrosos y tener gran potencial de generar dependencia, dado que los opioides en general tienen un estrecho índice terapéutico, una amplia variabilidad de respuesta interindividual y una toxicidad potencialmente mortal. Por estas razones, una pequeñísima variabilidad en la dosis puede conducir a graves fracasos terapéuticos o reacciones farmacológicas adversas que provoquen una importante incapacidad o incluso la muerte.⁵¹ Al igual que el fentanilo y sus análogos, los opioides no relacionados con el fentanilo pueden venderse como productos independientes o utilizarse como adulterantes o constituyentes de drogas como la heroína o medicamentos falsificados para el dolor, y pueden obtenerse de diversas fuentes, entre ellas tanto Internet como la web oscura.^{52,53}

Opioides farmacéuticos fallidos: de posibles medicamentos a amenazas para la salud pública

Muchos “nuevos” opioides no relacionados con el fentanilo fueron obtenidos inicialmente por la industria farmacéutica a lo largo de los últimos cinco decenios en un intento de encontrar fármacos terapéuticos que pudieran sustituir a la morfina y no tuvieran efectos adversos relacionados con la dependencia, pero no se siguió adelante con su desarrollo o se consideraron “no aptos para el consumo humano”. En los últimos años han sido “redescubiertos” y la información sobre ellos ha sido extraída de publicaciones científicas o de solicitudes de patentes, con el fin de fabricarlos de manera clandestina y venderlos en el mercado ilícito.⁵⁴ En los párrafos

siguientes se describen ejemplos de opioides farmacéuticos fallidos que ahora son frecuentes o están apareciendo en los mercados ilícitos.

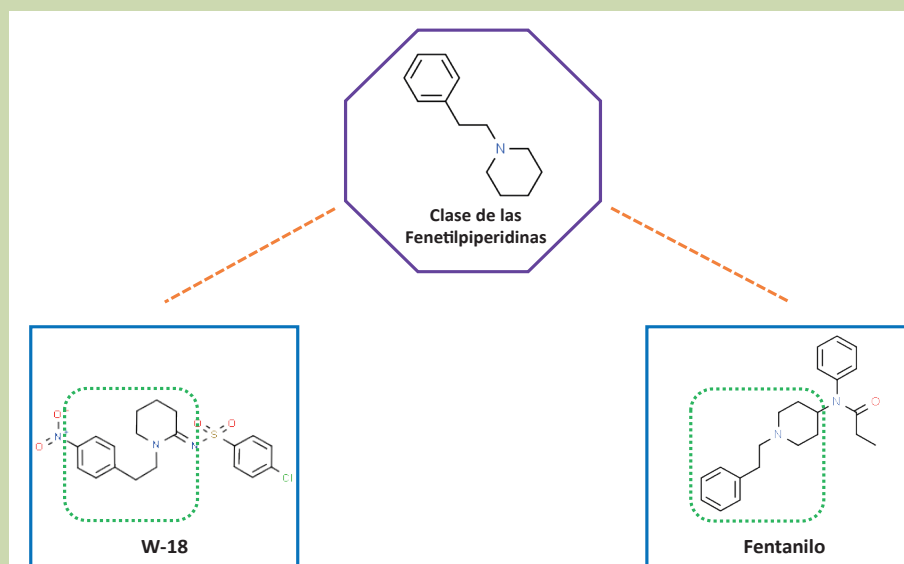
El isotonitaceno es un opioide sintético emergente de gran potencia que se ha encontrado en muestras de drogas incautadas y en casos forenses desde 2019. Se obtuvo por primera vez a mediados de la década de 1950 como parte de un grupo de opioides de la clase del nitrobenzimidazol, que incluye al etonitaceno, el metonitaceno y el clonitaceno, en la búsqueda de analgésicos opioides mejores y más seguros.^{55,56,57} Dos análogos del isotonitaceno, el etonitaceno y el clonitaceno, figuran en la Lista I de la Convención de 1961 por su capacidad para producir efectos semejantes a los de la morfina y sostener y suprimir los fenómenos de abstinencia asociados a la dependencia de la morfina.⁵⁸ En estudios in vitro e in vivo se ha comprobado que el isotonitaceno es un agonista muy potente del receptor opioide mu; puede ser tan potente como el fentanilo y es 500 veces más potente que la morfina en ratones.^{59,60} Aunque actualmente no se dispone de información sobre los efectos secundarios del consumo de isotonitaceno, sus características farmacológicas indican que los riesgos serían parecidos a los de otros opioides, entre ellos la dependencia, la depresión respiratoria y la sobredosis potencialmente mortal.⁶¹ Desde 2019 se ha notificado al sistema de alerta temprana de la UNODC la presencia de isotonitaceno en muestras de drogas incautadas y casos de toxicología en América del Norte y Europa.⁶² Es importante señalar que en un estudio sobre 18 casos de muerte en el Medio Oeste de los Estados Unidos se identificó el isotonitaceno en muestras biológicas. En la mayoría de esos casos también se identificaron otros opioides (fentanilo, morfina, tramadol, piperidiltiambuteno y U-47700), así como benzodiazepinas de diseño (flualprazolam y etizolam).⁶³ En febrero de 2020, las autoridades del Canadá incautaron 1.900 comprimidos de hidromorfona falsificados que resultaron contener isotonitaceno.⁶⁴

Los compuestos de la subclase de opioides de la fenetilpiperidina-benzimidazolona, incluida la brorfina, fueron desarrollados por primera vez por Janssen Pharmaceuticals como depresores del sistema nervioso central con una actividad analgésica semejante a la de la morfina.

Semejanza estructural no equivale a actividad farmacológica igual: los casos del W-18 y el bencilfentanilo

Un opioide sintético emergente que está cobrando popularidad, el W-18 (o (E)-4-cloro-N-(1-(4-nitrofenil)piperidin-2-ilideno) bencenosulfonamida) fue obtenido en 1981 en la Universidad de Alberta y pertenece a una clase de compuestos conocida como serie "W".⁶⁵ A pesar de estar estructuralmente relacionado con el fentanilo (véase la figura 7), el W-18 difiere en aspectos químicos fundamentales, particularmente la presencia de un grupo arilo de sulfonamida que podría dar lugar a diferencias entre los efectos farmacológicos de ambas sustancias. Aunque la patente original indicaba que el W-18 tenía una potencia analgésica 10.000 veces superior a la de la morfina, estudios recientes realizados en animales e *in vitro* no revelan actividad alguna del W-18 ni de ninguno de sus metabolitos en los receptores de opioides.^{66,67} Se ha determinado que otro análogo del fentanilo, el bencilfentanilo, es "esencialmente inactivo" cuando se evalúa su actividad análoga a la de la morfina, el potencial de generar dependencia y el efecto analgésico.^{68,69} Es probable que su presencia en muestras de drogas incautadas se deba a que se utiliza como precursor en el proceso de fabricación de fentanilo, lo que deja después de la síntesis una cantidad residual de la sustancia que no ha reaccionado.⁷⁰ Estos ejemplos

FIGURA 7: Comparación entre las estructuras químicas del W-18 y el fentanilo



Fuente: Elaborado por la UNODC.

demuestran que hay sustancias que comparten semejanzas estructurales con opioides conocidos pero ello no significa necesariamente que tengan una actividad farmacológica semejante. Por consiguiente, cuando se trata de nuevas sustancias

emergentes siempre es necesario hacer nuevos estudios de la relación entre la estructura y la actividad que permitan prever o determinar si existe una actividad farmacológica que justifique su fiscalización.

Si bien en los estudios publicados ya se han señalado anteriormente análogos estructurales de la buprenorfina,⁷¹ hay poca información sobre cuándo se sintetizó la sustancia por primera vez.⁷² En recientes estudios *in vitro* sobre la buprenorfina se ha determinado que tiene una potencia superior a la de la morfina y actúa como agonista completo del receptor opioide *mu*, lo que probablemente daría lugar a efectos farmacológicos semejantes a los de los opioides.^{73,74} Los consumidores de buprenorfina han informado de efectos análogos, entre ellos la euforia y la dependencia; la sustancia ha sido activamente debatida y comparada con otros opioides sintéticos en foros en línea.^{75,76} El polvo granulado gris guarda parecido con el isotonitaceno y se ha detectado en muestras de drogas incautadas y casos de toxicología en Bélgica, el Canadá, los Estados Unidos y Suecia desde 2019.^{77,78,79} Más recientemente, entre junio y julio de 2020, se detectó buprenorfina en siete casos *post mortem* en los Estados Unidos junto con fentanilo, flualprazolam y heroína.⁸⁰

Uno de los opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo más difundidos en todo el mundo en los últimos años es el U-47700, que pertenece a la clase de opioides de la ciclohexilbenzamida. Esta sustancia, obtenida originalmente por la Upjohn Company en 1978, ha mostrado la décima parte de la potencia del fentanilo y unas 7,5 veces la potencia de la

morfina en estudios con ratones.^{81,82,83} Es probable que su popularidad en el mercado ilícito se deba a sus presuntamente deseables y pasajeros efectos euforizantes y de elevación del estado de ánimo, que se experimentan en oleadas y dan lugar a un intenso deseo de administrarse nuevas dosis de manera repetida.⁸⁴ Los usuarios también han comunicado efectos negativos como ansiedad, náuseas, depresión respiratoria y dolor abdominal, todos ellos efectos secundarios típicos de los opioides clásicos.⁸⁵ Entre 2015 y 2019, 30 países de América, Asia y Europa comunicaron al sistema de alerta temprana de la UNODC la presencia de U-47700 en materiales incautados, lo que supera con creces la expansión de cualquier otro opioide sintético no relacionado con el fentanilo. También se informó de la detección de la misma sustancia en un total de 48 casos toxicológicos notificados al sistema de alerta temprana sobre NSP de la UNODC por cinco países de América del Norte, Europa y Oceanía entre 2016 y 2019.⁸⁶ Tras ser sometido a fiscalización internacional en 2017, el número de informes sobre el U-47700 presentados al sistema de alerta temprana de la UNODC disminuyó a nivel mundial.^{87,88} Con toda probabilidad, esto llevó a la búsqueda de sustancias no incluidas en las listas que imitasen los efectos del U-47700, lo que ha dado lugar a la reciente aparición en el mercado ilícito de análogos (por ejemplo, isopropil-U-47700, 3,4-metilendioxi-U-47700, U-48800 y

U-49900) y otros opioides sintéticos de la serie U desarrollados previamente por la Upjohn Company (por ejemplo, U-47931E, U-50488 y U-51754).⁸⁹ En el primer trimestre de 2020 también se obtuvieron en los Estados Unidos dos nuevos análogos del U-47700, el 3,4-difluoro-U-47700 y el N-etil-U-47700.⁹⁰

El AH-7921 es otra sustancia muy difundida perteneciente a la clase de opioides de la ciclohexilbenzamida, que comparte similitudes estructurales con el U-47700. Fue desarrollado por Allen & Hanburys Limited en 1974 pero nunca estuvo disponible para uso médico, posiblemente debido a sus propiedades altamente adictivas observadas en estudios con animales.^{91,92} Varios estudios limitados en animales indican también que la potencia y el riesgo de depresión respiratoria del AH-7921 son semejantes a los de la morfina. Los usuarios de esta sustancia han informado de efectos secundarios propios de los opioides, como euforia, relajación mental, agradable elevación del estado de ánimo, analgesia, náuseas y dependencia.⁹³ Aunque su prevalencia es menor que la del U-47700, el AH-7921 ha sido notificado al sistema de alerta temprana de la UNODC por 16 países⁹⁴ y se ha detectado en muestras incautadas y en casos de intoxicaciones agudas no mortales y muertes en Europa,⁹⁵ Asia Oriental⁹⁶ y América del Norte.⁹⁷ Fue sometido a fiscalización internacional en 2015.⁹⁸

Disponibilidad de opioides farmacéuticos falsificados y no autorizados

Además de los opioides farmacéuticos fallidos, también han aparecido opioides farmacéuticos falsificados o no registrados/no autorizados en mercados donde no están aprobados para su utilización con fines médicos. Una de esas sustancias es la tianeptina, un antidepresivo y ansiolítico tricíclico que también es un agonista completo de los receptores opioides *mu* y *delta*.⁹⁹ La tianeptina no surte los efectos secundarios comunes de la mayoría de los antidepresivos, como la sedación, y se prescribe en Europa, Asia y América Latina.¹⁰⁰ Hay numerosos casos documentados de uso recreativo y de dependencia relacionados con la tianeptina, presumiblemente como resultado de su perfil farmacológico atípico, su capacidad para inducir euforia en dosis altas y sus efectos secundarios relativamente leves.¹⁰¹ En estudios de casos e informes sobre la dependencia de la tianeptina se observaron estados de euforia similares a los causados por los opiáceos y síntomas de abstinencia entre los que cabe citar mialgia, náuseas, vómitos y agitación.^{102,103} Aunque la tianeptina no está autorizada para usos médicos en los Estados Unidos de América, recientemente los organismos policiales del país la han encontrado en diversas formas, entre ellas polvo a granel, comprimidos de hidrocodona y oxycodona falsificadas, y papelinillas individuales

como las que se utilizan comúnmente para distribuir heroína.¹⁰⁴ Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos informaron de un notable aumento de las llamadas por exposición a la tianeptina a los Sistemas Nacionales de Datos sobre Intoxicaciones, de 11 casos entre 2000 y 2013 a cinco en 2014 y 81 en 2017, lo que sugiere un aumento del uso no médico de la sustancia que la Dirección de Lucha contra las Drogas de los Estados Unidos consideró de “extrema preocupación para la salud pública” en el contexto de la actual crisis de opioides del país.^{105,106} En un estudio realizado en 2018 también se identificaron dos muertes en los Estados Unidos relacionadas con el uso de tianeptina comprada en Internet.¹⁰⁷ Más recientemente, se identificó tianeptina en ocho partidas de materiales incautados y casos de toxicología en los Estados Unidos en el cuarto trimestre de 2019 y el primer trimestre de 2020, incluidos tres casos de toxicología en 2020.^{108,109}

El AP-237 (o bucinnazina) y sus análogos estructurales (2-metil AP-237 y para-metil AP-237) son otros ejemplos de opioides farmacéuticos de fabricación ilícita que aparecen en materiales incautados en varios países.¹¹⁰ El compuesto original, AP-237, fue obtenido por primera vez en el Japón a finales de los años sesenta como analgésico opioide

perteneciente a la clase de las cinnamylpiperazinas; en China se prescribe a los pacientes de cáncer para el tratamiento del dolor.^{111,112} En 2012 fue incluido como fármaco analgésico esencial en la Lista Nacional de Medicamentos Esenciales de China, pero fue eliminado de la lista sin explicación oficial en 2018.^{113,114} Los estudios realizados en ratones indican que el AP-237 tiene una potencia y una probabilidad de dependencia menores que la morfina, pero no se conocen estudios clínicos de dependencia humana relacionados con esta sustancia.^{115,116} Su análogo estructural, el 2-metil AP-237, desarrollado en los años 80 en Italia,¹¹⁷ apareció en el mercado de drogas sintéticas en 2019.¹¹⁸ Según su patente, el 2-metil AP-237 posee actividad analgésica y es menos tóxico que el AP-237 en ratones.¹¹⁹ Aunque no existen estudios formales sobre sus efectos secundarios, es probable que comparta los típicos efectos fisiológicos y psicológicos de los opioides clásicos. En 2019, Canadá y Suecia comunicaron al sistema de alerta temprana sobre NSP de la UNODC que se había detectado esta sustancia en materiales incautados¹²⁰ en el primer trimestre de 2020 se identificó positivamente en una droga incautada y dos casos de toxicología forense en los Estados Unidos.¹²¹ Otro análogo estructural, el *para*-metil AP-237, fue notificado por primera vez a finales de 2019 en los Estados Unidos, pero hasta la fecha no se han publicado estudios científicos acerca de sus efectos farmacológicos.¹²²

D. CÓMO RESPONDER A UNA CRISIS DE OPIOIDES CADA VEZ MÁS COMPLEJA

La aparición de nuevos opioides sintéticos no relacionados con el fentanilo puede entenderse como una consecuencia imprevista de la eficacia de las medidas de fiscalización vigentes a la hora de reducir los ciclos de vida de los productos y minimizar los efectos adversos para la salud pública de los opioides sintéticos existentes. El efecto de desplazamiento o sustitución es consecuencia de una compleja interacción cíclica entre la imposición de nuevas medidas fiscalizadoras y la elusión de estas en el contexto de una dinámica de mercado en continua evolución. A medida que los Gobiernos introducen nuevas respuestas regulatorias y mejores instrumentos forenses para detectar, identificar e interceptar sustancias existentes, los grupos de delincuencia organizada reaccionan identificando, manipulando, fabricando y distribuyendo nuevas sustancias sintéticas con el fin de aprovechar no solo las limitaciones de las actuales tecnologías forenses sino también las lagunas legales en materia de productos químicos análogos y genéricos. En esta interacción intervienen además las preferencias y los comportamientos de los usuarios, influidos por factores como la sustitución y la adulteración de nuevas sustancias en los suministros de drogas en circulación.¹²³

Sin embargo, de no existir las medidas de fiscalización actuales, opioides sumamente potentes como el fentanilo y sus análogos se atrincherarían en los mercados de drogas ilícitas con efectos potencialmente devastadores. Hasta la fecha hay

“El efecto de desplazamiento o sustitución es consecuencia de una compleja interacción cíclica entre la imposición de nuevas medidas fiscalizadoras y la elusión de estas en el contexto de una dinámica de mercado en continua evolución.”

pruebas limitadas que indican cierto grado de éxito de las respuestas de control existentes en la reducción de la disponibilidad,¹²⁴ el uso y la tasa de muertes por sobredosis accidentales.^{125,126,127} asociados a la generación actual de opioides sintéticos. Por consiguiente, es indispensable seguir actuando en esta interacción cíclica con el fin de impedir que los opioides sintéticos se afiancen en los mercados ilícitos con la misma fuerza con que ya lo han hecho algunas drogas bien arraigadas. La cuestión es cómo pueden los encargados de formular políticas abordar la creciente complejidad de la crisis de los opioides y acortar aún más los ciclos de vida de las nuevas sustancias sintéticas de uso indebido, incidiendo en ese complejo ciclo.

Mejorar el acceso a los opioides para uso médico

La naturaleza dual de la crisis de los opioides requiere un enfoque bien fundado que logre

un equilibrio entre la restricción del uso no médico de opioides sometidos a fiscalización internacional y la mejora del acceso a estos opioides para el tratamiento del dolor y los cuidados paliativos. Las autoridades nacionales competentes podrían remitirse a las directrices para la estimación de las necesidades nacionales de sustancias sometidas a fiscalización¹²⁸ y adoptar los sistemas electrónicos y en línea que han elaborado diversas organizaciones internacionales para replantear sus estimaciones actuales y simplificar el proceso de importación y exportación de medicamentos fiscalizados.¹²⁹ En el plano nacional, sería conveniente que los Gobiernos introdujeran cambios en sus sistemas de salud con el fin de mejorar el acceso y la disponibilidad de medicamentos fiscalizados tanto para el tratamiento del dolor como para los cuidados paliativos, manteniendo al mismo tiempo una supervisión adecuada, por ejemplo, autorizando la prescripción electrónica, especialmente en zonas remotas, permitiendo que una base más amplia de profesionales de la salud capacitados prescriba analgésicos opioides e instituyendo un seguro médico nacional y sistemas de fijación de precios para los medicamentos esenciales. Además, convendría que tanto las organizaciones internacionales como las autoridades nacionales promoviesen criterios éticos entre las empresas farmacéuticas y los médicos, prácticas racionales de prescripción y la superación del estigma asociado al uso de opioides, así

como que ampliasen la capacitación en materia de tratamiento del dolor y cuidados paliativos a más profesionales de la salud.

La importancia de los sistemas de alerta temprana

La creciente complejidad de la crisis de los opioides pone de relieve el papel fundamental que desempeñan los sistemas de alerta temprana nacionales, regionales y mundiales en la vigilancia y la detección precoz de nuevas sustancias. Ante la rapidez con que aumentan sus tasas de sustitución, el acceso a información oportuna sobre la aparición, la prevalencia y los efectos nocivos de las nuevas sustancias objeto de uso indebido es indispensable para que las instancias competentes elaboren respuestas normativas. Con todo, la eficacia de los sistemas de alerta temprana depende en última instancia de la rapidez y la fluidez del intercambio de información entre los asociados internacionales, regionales, nacionales y locales, lo que sigue planteando dificultades en varias partes del mundo. La eliminación de los obstáculos al intercambio de información requiere esfuerzos conjuntos tanto de las organizaciones internacionales y regionales como de los Estados Miembros; se debe prestar asistencia técnica para establecer sistemas nacionales en los casos en que se carezca de capacidad para identificar nuevos opioides sintéticos.

Mejora de las capacidades forenses

La capacidad de identificar nuevas sustancias va acompañada de la necesidad continua de actualizar las capacidades forenses con tecnologías analíticas avanzadas, que a veces tienen un costo prohibitivo. En los casos en que el acceso a materiales de referencia químicos, instrumentos de detección o datos forenses sea insuficiente, se podría estudiar la posibilidad de compartir a nivel transfronterizo las inversiones en tecnologías analíticas potentes y avanzadas, como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, para determinar las estructuras moleculares y la pureza de las nuevas sustancias. Al mismo tiempo, se alientan las inversiones y las iniciativas encaminadas a actualizar los programas informáticos y

las bibliotecas espectrales de las tecnologías analíticas forenses existentes en los laboratorios y sobre el terreno, junto con la creación y validación de metodologías analíticas, para garantizar la capacidad de detectar o verificar la presencia de nuevos opioides sintéticos.

Expansión de las alianzas público-privadas

La aparición de nuevos opioides sintéticos ha dado lugar a la necesidad imperiosa de contar con material de ensayo, exámenes toxicológicos, materiales de referencia y conocimientos técnicos forenses y químicos con el fin de ayudar a los laboratorios de criminalística y a los organismos encargados de hacer cumplir la ley a identificar esas sustancias y verificar su análisis. Todo ello abre oportunidades de colaboración entre entidades públicas y privadas para compartir información y desarrollar conjuntamente conocimientos, materiales y tecnologías en los campos de la ciencia forense y la química, con el fin de reducir el tiempo que transcurre entre la aparición de una nueva sustancia y la capacidad de detectarla en muestras. También hay oportunidades para que los Gobiernos apoyen las investigaciones de la comunidad científica relacionadas con la identificación forense, la farmacología y la epidemiología de las nuevas sustancias objeto de uso indebido, lo que es indispensable para aumentar los conocimientos y mejorar las respuestas de fiscalización relacionadas con esas sustancias.

Mejora de las respuestas legislativas

La mejora o la ampliación de la legislación vigente para fiscalizar la venta o el consumo de sustancias psicoactivas emergentes, especialmente los opioides sintéticos, es una posibilidad más en el marco de la respuesta. Los Gobiernos que han adoptado legislación sobre análogos o legislación genérica, o una combinación de ambas, podrían examinar la posibilidad de acelerar el proceso legislativo contra las nuevas clases estructurales de opioides sintéticos que aún no están previstas en las leyes vigentes. Otra posibilidad sería considerar la adopción de un criterio neuroquímico más amplio para fiscalizar cualquier nueva

sustancia que tenga efectos similares a los de los opioides. Los Estados Unidos, por ejemplo, introdujeron ese criterio para la fiscalización de agentes cannabimiméticos mediante la Ley de Prevención del Uso Indebido de Drogas Sintéticas de 2012. Estos agentes se definen como "cualquier sustancia que actúe como agonista del receptor cannabinoide de tipo 1 (receptor CB1) según los resultados de estudios de unión de ligandos y ensayos funcionales" dentro de cinco clases estructurales definidas.¹³⁰ El mismo criterio podría aplicarse a los agentes analgésicos opioides que, según se ha demostrado en pruebas científicas, se unen a los receptores de opioides del organismo dentro de un conjunto de clases estructurales prescritas.

Un enfoque más amplio sería la adopción de legislación específica relacionada con las NSP que fiscalice la fabricación, el suministro, la posesión personal o el consumo de cualquier sustancia capaz de producir efectos psicoactivos. Con ello se abarcaría en general el suministro o el uso general de todas las NSP sin necesidad de enumerar todas y cada una de las sustancias en la legislación. Se han promulgado leyes semejantes de distintos rangos en Australia,¹³¹ Austria¹³² y el Reino Unido¹³³ A pesar de su éxito en la eliminación de la venta libre de NSP y en cierta medida en la reducción de su disponibilidad, uso y toxicidad, esa legislación no está exenta de dificultades y limitaciones.¹³⁴ Una dificultad importante es su aplicabilidad, habida cuenta de la ambigüedad de la definición de "efecto psicoactivo", así como la limitada información de que se dispone sobre la actividad farmacológica de algunas de estas sustancias.¹³⁵ Para demostrar el efecto psicoactivo posiblemente también sea preciso contar con capacidad forense para realizar pruebas tanto *in vivo* como *in vitro*, así como con testigos expertos que aporten e interpreten las pruebas disponibles ante los tribunales.¹³⁶ Además, un enfoque jurídico tan amplio podría inhibir involuntariamente la investigación, el desarrollo, el ensayo y el uso satisfactorio de nuevas sustancias psicoactivas con usos farmacéuticos legítimos, de modo que es necesario incorporar excepciones a la legislación para evitar que esto suceda.

E. CONCLUSIÓN

La complejidad de la crisis multidimensional de los opioides no deja de aumentar, con marcadas diferencias entre distintas partes del mundo, lo que plantea importantes desafíos a la comunidad internacional. Esos desafíos se ven agravados por la aparición en los mercados ilícitos de una mayor variedad de opioides sintéticos pertenecientes a clases estructurales químicas distintas del fentanilo y los análogos del fentanilo. A pesar de su reciente aparición, muchos de esos "nuevos" opioides no relacionados con el fentanilo se derivan de anteriores opioides farmacéuticos fallidos, falsificados o no registrados/no autorizados, que han sido introducidos en el mercado ilícito en un intento de eludir los controles

"La aparición de esas sustancias pone de relieve la importancia de fortalecer los sistemas de alerta temprana, ampliar las alianzas público-privadas y mejorar los enfoques jurídicos actuales para dar respuesta a la creciente complejidad de la crisis de los opioides..."

existentes. La aparición de esas sustancias pone de relieve la importancia de fortalecer

los sistemas de alerta temprana, ampliar las alianzas público-privadas y mejorar los enfoques jurídicos actuales para dar respuesta a la creciente complejidad de la crisis de los opioides, acortando aún más con todas esas medidas los ciclos de vida de las nuevas sustancias sintéticas objeto de uso indebido.

A pesar de las formidables dificultades, la experiencia demuestra que la comunidad internacional es capaz de sumar esfuerzos y avanzar a nivel nacional e internacional para poner coto a la oferta y la demanda de opioides sintéticos. El mayor nivel de sensibilización actual en relación con algunos opioides sintéticos, así como la reducción de la disponibilidad, el

uso, los efectos nocivos y los ciclos de vida de los productos, dan testimonio de los esfuerzos que se han realizado en los últimos años. Más allá de las medidas de interceptación, convendría

que la comunidad internacional renovase los esfuerzos por mejorar el acceso a los opioides fiscalizados para el tratamiento del dolor y los cuidados paliativos, con el fin de aliviar el

sufrimiento innecesario y llegar a un enfoque holístico y equilibrado en la solución de la crisis de los opioides.

Repercusiones de la pandemia de COVID-19 en la evolución de la crisis de los opioides

La aparición de la pandemia de COVID-19 ha tenido efectos sumamente extendidos y profundos en el mundo, que han dado lugar a cierres sin precedentes de partes no esenciales de la economía, acompañados de restricciones fronterizas y de la circulación a una escala desconocida en crisis de mercado anteriores. Al igual que en las grandes crisis pasadas, es probable que la pandemia haya afectado a muchos aspectos del mercado de drogas ilícitas, en particular a la evolución de la crisis de los opioides.¹³⁷

Efectos en el tráfico y la fabricación de opioides sintéticos

A pesar de los primeros indicios de perturbaciones en la fabricación y el tráfico de opioides sintéticos ilícitos en algunas regiones, las pruebas recientes una vez transcurridos varios meses de pandemia indican que esas actividades han recobrado sus niveles normales y posiblemente se han intensificado.¹³⁸ Por ejemplo, una comparación interanual de las tendencias de las incautaciones de fentanilo en las fronteras de los Estados Unidos indica que la anterior perturbación percibida del comercio de fentanilo fue sumamente breve,^{139,140} y que las incautaciones volvieron a los niveles anteriores a partir de febrero de 2020, a pesar de las restricciones temporales impuestas a los viajes no esenciales.¹⁴¹ De modo similar, la pandemia parece haber tenido pocas repercusiones en el tráfico de tramadol, ya que se han notificado incautaciones en gran escala de la droga en Kuwait y la India entre febrero y julio de 2020.^{142,143} En conjunto, estas tendencias preliminares observadas en las incautaciones indican una alteración mínima de las actividades

ilícitas de fabricación y tráfico de opioides sintéticos a raíz de la pandemia.

Sin embargo, las repercusiones de la pandemia de COVID-19 en la producción y el tráfico de opiáceos siguen sin estar claras, lo que afecta a su vez al mercado más amplio de los opioides. En estos momentos no se dispone de información suficiente o concluyente sobre el estado actual de la cosecha de opio en Afganistán, que ha representado en torno al 84 % de la producción mundial de opio en los últimos cinco años.^{144,145} En cualquier caso, si las actividades ilícitas con opiáceos resultan efectivamente afectadas, sería prudente que los Gobiernos vigilaran de cerca los mercados de drogas ilícitas para detectar fenómenos como la adulteración o la sustitución de los suministros de opiáceos por opioides sintéticos más baratos y potencialmente más nocivos, como el fentanilo y sus análogos procedentes de fuentes ilícitas.¹⁴⁶

Efectos en el uso de opioides sintéticos

La pandemia de COVID-19 podría hacer que los consumidores de opioides fuesen aún más vulnerables al consumo problemático de drogas y a las sobredosis si las consecuencias económicas negativas impulsasen un cambio hacia métodos más eficientes de administración de drogas, como la inyección, a fin de compensar el menor poder adquisitivo y maximizar los efectos psicoactivos.^{147,148} Esto además aumenta el riesgo de propagación de enfermedades de transmisión sanguínea como el VIH/sida y la hepatitis C, al tiempo que el hecho de compartir los accesorios para el consumo de las drogas, por ejemplo los dispositivos de inhalación, también puede fomentar la propagación de la propia COVID-19, lo que supone una carga

añadida para unos sistemas de atención de la salud ya de por sí sobrecargados.¹⁴⁹ El comportamiento de los usuarios también puede orientarse hacia la abstinencia o el consumo de opioides de menor potencia o pureza, lo que da lugar a una menor tolerancia ajustada y a un mayor riesgo de sobredosis de opioides una vez que mejoran la oferta y la calidad.¹⁵⁰ Los posibles recortes o suspensiones de recursos y capacidades de salud pública para los servicios de reducción de daños y tratamiento de la drogodependencia como resultado de la pandemia, especialmente el tratamiento de sustitución de opioides, pueden agudizar esas vulnerabilidades.¹⁵¹ La Asociación Estadounidense de Medicina transmitió recientemente expresiones de preocupación ante el aumento de la mortalidad relacionada con los opioides en más de 35 estados durante la pandemia e instó a la flexibilidad en la prestación de servicios de reducción de daños.¹⁵²

La rápida evolución del panorama de las drogas en el contexto de la pandemia de COVID-19 pone de relieve la necesidad de que los encargados de formular políticas y otras instancias competentes vigilen activamente las nuevas tendencias y establezcan políticas adecuadas que permitan tomar medidas ante los cambios en la fabricación y el tráfico de drogas y el comportamiento de los usuarios. Esos cambios pueden tener repercusiones a largo plazo en los mercados de opioides y en las pautas de consumo de drogas, con las correspondientes consecuencias para las necesidades futuras en materia de salud pública y de fiscalización de drogas.

REFERENCIAS

- 1 Para obtener información detallada sobre la crisis de los opioides, sírvase consultar Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, “Claves para entender la crisis mundial de los opioides”, *Global SMART Update Volumen 21* (2019).
- 2 Los opioides sintéticos incluyen el fentanilo y el tramadol (de venta con receta y de fabricación ilícita) y excluyen la metadona.
- 3 Daniel Ciccarone, “The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis”, *International Journal of Drug Policy*, vol. 71 (2019), págs. 183 a 188.
- 4 Lisa Belzak y Jessica Halverson, “Evidence synthesis - The opioid crisis in Canada: a national perspective”, *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy and Practice*, vol. 38, núm. 6 (2018), págs. 224 a 233.
- 5 *Ibid.*
- 6 Nana Wilson y otros, “Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2017-2018”, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 69, núm. 11 (2020), págs. 290 a 297.
- 7 Comité Asesor Especial sobre la Epidemia de Sobredosis de Opioides, “Opioid-related Harms in Canada”, Organismo de Salud Pública del Canadá (junio de 2020), disponible en <https://health-infobase.canada.ca/substance-related-harms/opioids>.
- 8 *Ibid.* Cabe señalar que el cálculo estadístico de la mortalidad relacionada con los opioides puede diferir de un país a otro.
- 9 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, respuestas al cuestionario para los informes anuales, 2016 a 2018.
- 10 Daniel Ciccarone, “The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis”, *International Journal of Drug Policy*, vol. 71 (2019), pp. 183-188.
- 11 Bryce Pardo y otros, *The Future of Fentanyl and Other Synthetic Opioids* (Santa Mónica, California, Rand Corporation, 2019).
- 12 Estados Unidos, Departamento de Justicia, Administración para el Control de Drogas, *2019 National Drug Threat Assessment* (2020).
- 13 *Informe Mundial sobre las Drogas 2019. Depresores* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.19.XI.8 (Fascículo 3)), pág. 23.
- 14 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito y Nigeria, *Drug Use in Nigeria 2018* (2019).
- 15 *Informe Mundial sobre las Drogas 2019. Depresores* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.19.XI.8 (Fascículo 3)), págs. 23 y 24.
- 16 *Ibid.*
- 17 Egipto, Secretaría General de Salud Mental del Ministerio de Salud, *Report of the General Secretariat of Mental Health and Addiction Treatment on Tramadol* (2017).
- 18 Mahmoud M. Elhabiby, “Non-medical use of tramadol in Egypt - The current situation and future challenges”, presentado en la Quinta Consulta de Expertos de la UNODC y la OMS sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas, Addressing the Challenges of Non-Medical Use of Opioids, Ginebra (Suiza), 24 y 25 de septiembre de 2018.
- 19 *World Drug Report 2020: Cross-Cutting Issues: Evolving Trends and Challenges* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta E.20.XI.6 (Fascículo 4)), pág. 57.
- 20 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, respuestas al cuestionario para los informes anuales, 2014 a 2018.
- 21 *World Drug Report 2020: Cross-Cutting Issues: Evolving Trends and Challenges* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta E.20.XI.6 (Fascículo 4)), pág. 57.
- 22 *Informe Mundial sobre las Drogas 2019. Depresores* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.19.XI.8 (Fascículo 3)), págs. 23 y 24.
- 23 *World Drug Report 2020: Cross-Cutting Issues: Evolving Trends and Challenges* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta E.20.XI.6 (Fascículo 4)), págs. 29 a 52.
- 24 Documento de sesión que contiene un informe sobre lo aprendido en los últimos diez años, en el que se resumen los conocimientos adquiridos y producidos por el sistema de las Naciones Unidas sobre los asuntos relacionados con las drogas, presentado por el Secretario General (E/CN.7/2019/CRP.10), Comisión de Estupefacientes, 62º período de sesiones, tema 12 del programa, Viena, Austria, 20 de marzo de 2019.
- 25 *World Drug Report 2020: Drug Use and Health Consequences* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta E.20.XI.6 (Fascículo 2)), pág. 15.
- 26 *Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2019* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.05.XI.34). La JIFE analiza la disponibilidad basándose en el consumo mundial anual de analgésicos opioides.
- 27 *Ibid.*
- 28 Felicia Marie Knaul y otros, “Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief: an imperative of universal health coverage — the Lancet Commission report”, *The Lancet*, vol. 391, núm. 10128 (2018).
- 29 *Progresos en lo que respecta a garantizar el acceso adecuado a sustancias sujetas a fiscalización internacional para fines médicos y científicos* (Publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.19.XI.4).
- 30 India, Ministerio de Finanzas, Departamento de Hacienda, “Notification S. O. 1761 (E)”, *Gazette of India*, Extraordinary, Part II, Section 3, Sub-Section ii) (26 de abril de 2018).
- 31 India, Jawaharlal Nehru Custom House, “SUB: “Tramadol” Notified as Psychotropic Substances specified in the Schedule to the Narcotic Drugs and Psychotropic Substances Act, 1985 - reg.”, *Public Notice No. 73/2018* (8 de mayo de 2018).
- 32 India, *The Drugs and Cosmetics Act, 1940 and The Drugs and Cosmetics Rules, 1945*.
- 33 *Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2019* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.20.XI.4).
- 34 Informe nacional presentado por Benin a la 28ª Reunión de Jefes de los Organismos Nacionales Encargados de Combatir el Tráfico Ilícito de Drogas, África (UNODC/HONLAF/28/CRP.11).
- 35 *World Drug Report 2020: Cross-Cutting Issues: Evolving Trends and New Challenges* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta E.20.XI.6 (Fascículo 4)), págs. 57 y 58.
- 36 Mahmoud M. Elhabiby, “Non-medical use of tramadol in Egypt - The current situation and future challenges”, presentado en la Quinta Consulta de Expertos de la UNODC y la OMS sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas, Addressing the Challenges of Non-Medical Use of Opioids, Ginebra (Suiza), 24 y 25 de septiembre de 2018.
- 37 El 15 de mayo de 2019, el Canadá modificó su Reglamento de Fiscalización de Estupefacientes y su Reglamento de Fiscalización de Precursores para incluir tres precursores de fentanilo, sus derivados, análogos y sales de sus derivados y análogos; véase Canadá, “Regulations Amending the Narcotic Control Regulations and the Precursor Control Regulations (Fentanyl and Amphetamines): SOR/2019-120”, *Canada Gazette*, Part II, Volume 153, núm. 10 (mayo de 2019).
- 38 El 1 de mayo de 2019, China introdujo medidas de fiscalización de drogas basadas en legislación genérica con respecto al fentanilo, que en la práctica sometió a fiscalización nacional más de 1.400 análogos del fentanilo conocidos; véase Oficina de Información del Consejo de Estado de la República Popular China, 三部门发布公告; 5月1日起对芬太尼类药物实施整类列管 (mayo de 2019), disponible en <http://www.scio.gov.cn/34473/34474/Document/1651166/1651166.htm>.
- 39 En 2020, los Estados Unidos prorrogaron sus controles temporales de los análogos del fentanilo como drogas de la Lista I durante 15 meses más y establecieron controles nacionales respecto de tres precursores del fentanilo; véase Estados Unidos, Senate Committee on the Judiciary, *Graham, Feinstein Bipartisan Bill to Keep Dangerous Drugs Off the Streets Signed into Law* (febrero de 2020).
- 40 Estados Unidos, Departamento de Justicia, Administración para el Control de Drogas, “Designation of Benzylfentanyl and 4-Anilinopiperidine, Precursor Chemicals Used in the Illicit Manufacture of Fentanyl, as List I Chemicals” y “Control of the Immediate Precursor Norfentanyl Used in the Illicit Manufacture of Fentanyl as a Schedule II Controlled Substance”, *Federal Register*, vol. 85, núms. 73 y 75 (abril de 2020).
- 41 *World Drug Report 2020: Cross-Cutting Issues: Evolving Trends and Challenges* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta E.20.XI.6 (Fascículo 4)), pág. 42.
- 42 Estados Unidos, Administración de Alimentos y Medicamentos, “Statement on continued efforts to increase availability of all forms of naloxone to help reduce opioid overdose deaths”, *FDA Statement* (septiembre de 2019).
- 43 Estados Unidos, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Alimentos y Medicamentos, “Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D. on the agency’s 2019 policy and regulatory agenda for continued action to forcefully address the tragic epidemic of opioid abuse”, *FDA Statement* (febrero de 2019).
- 44 *Terminology and Information on Drugs - Third edition* (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta E.16.XI.8).
- 45 Véase también Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, “Claves para entender la crisis mundial de los opioides”, *Global SMART Update Volumen 21* (marzo de 2019), donde se detalla la forma en que los opioides interactúan con el organismo humano y los efectos consiguientes.
- 46 Michael H. Baumann y otros, “Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace”, *Neuropharmacology*, vol. 134 (2018), págs. 101 a 107.
- 47 Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, “High-risk drug use and new psychoactive substances”, *EMCDDA Rapid Communication* (Luxemburgo, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2017).
- 48 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, sistema de alerta temprana sobre NSP, 2009-2020.
- 49 The Center for Forensic Science Research, *The Rise of Bupropione — A Potent New Synthetic Opioid Identified in the Midwestern United States* (julio de 2020).
- 50 Nick Verougstraete y otros, “First report on bupropione: the next opioid on the deadly new psychoactive substances’ horizon?”, *Journal of Analytical Toxicology* (2020), Manuscrito aceptado, bkaa094.

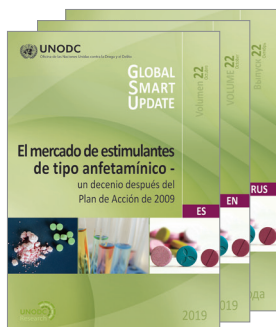
- 51 Clara Pérez-Mañá y otros, "Drug Interactions with New Synthetic Opioids", *Frontiers in pharmacology*, vol. 9, núm. 1145 (2018).
- 52 Michael H. Baumann y otros, "Pharmacological characterization of novel synthetic opioids (NSO) found in the recreational drug marketplace", *Neuro-pharmacology*, vol. 134 (2018), págs. 101 a 107.
- 53 Marie Claire Van Hout y Evelyn Hearne, "New psychoactive substances (NPS) on cryptomarket fora: an exploratory study of characteristics of forum activity between NPS buyers and vendors", *International Journal of Drug Policy*, vol. 40 (2017), págs. 102 a 110.
- 54 *Informe Mundial sobre las Drogas 2019. Depresores (publicación de las Naciones Unidas, núm. de venta S.19.XI.8 (Fascículo 3))*, pág. 29.
- 55 A. Hunger y otros, "Synthesis of analgesically active benzimidazole derivatives with basic substitutions", *Experientia* (1957), vol. 13, págs. 400 y 401.
- 56 Karl Hoffman y otros, "Benzimidazoles", Ciba Pharmaceutical Products Inc., *United States Patent 2,935,514* (mayo de 1960).
- 57 Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, *EMCDDA technical report on the new psychoactive substance N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene)* (Lisboa (Portugal), 2020).
- 58 Organización Mundial de la Salud, *11º Informe, Serie de Informes Técnicos N° 211, Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas*, Ginebra, 10 a 15 de octubre de 1960.
- 59 Peter Blanckaert y otros, "Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene", *Drug Testing and Analysis*, vol. 12, núm. 4 (2020), págs. 422 a 430.
- 60 A. Hunger y otros, "Benzimidazole-Derivate und verwandte Heterocyklen III. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-nitro-benzimidazolen", *Helvetica Chimica Acta*, vol. 43, no. 4 (1960), págs. 1032-1046.
- 61 Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, *EMCDDA technical report on the new psychoactive substance N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene)* (Lisboa (Portugal), 2020).
- 62 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Sistema de alerta temprana sobre NSP, 2019-2020.
- 63 Alex J. Krotulski, Papsun D. M., Kacinko S. L. y Logan B. K., "Isotonitazene Quantitation and Metabolite Discovery in Authentic Forensic Casework", *Journal of Analytical Toxicology* (2020).
- 64 Canadá, Gobierno Municipal de Halifax, *Police warn public of potent synthetic opioid found in Halifax* (marzo de 2020), disponible en <https://www.halifax.ca/home/news/police-warn-public-potent-synthetic-opioid-found-halifax>.
- 65 Edward E. Knaus, Brent K. Warren y Theodore A. Ondrus, "Analgesic substituted piperidylidene-2-sulfon(cya-n)amide derivatives", Canadian Patents & Development Limited, *United States Patent 4,468,403* (agosto de 1984).
- 66 Matthew P. Prekupec, Pater A. Mansky y Michael H. Baumann, "Misuse of Novel Synthetic Opioids: A Deadly New Trend", *Journal of Addiction Medicine*, vol. 11, núm. 4 (2017), págs. 256 a 265.
- 67 Xi-Ping Huang y otros, "Fentanyl-related designer drugs W-18 y W-15 lack appreciable opioid activity in vitro and in vivo", *JCI Insight*, vol. 2, núm. 22 (2017), e97222.
- 68 Estados Unidos, Departamento de Justicia, Administración para el Control de Drogas, "Correction of Code of Federal Regulations: Removal of Temporary Listing of Benzylfentanyl and Thenylfentanyl as Controlled Substances", *Federal Register*, vol. 75, núm. 124 (junio de 2010), págs. 37.300 y 37.301.
- 69 Instituto Nacional sobre el Uso Indebido de Drogas, "Testing for Abuse Liability of Drugs in Humans", Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, *Research Monograph Series*, núm. 92 (1989), págs. 36 a 38.
- 70 *Ibid.*
- 71 Hiroshi Kawamoto y otros, "Discovery of the first potent and selective small molecule opioid receptor-like (ORL1) antagonist: 1-[(3R,4R)-1-cyclooctylmethyl-3-hydroxymethyl-4-piperidyl]-3-ethyl-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one (J-113397)", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 42 (1999), núm. 25, págs. 5061 a 5063.
- 72 NMS Labs, *Brorophine* (julio de 2020).
- 73 Nicole M. Kennedy y otros, "Optimization of a Series of Mu Opioid Receptor (MOR) Agonists with High G Protein Signaling Bias", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 61 (2018), núm. 19, págs. 8895-8907.
- 74 Nick Verougstraete y otros, "First report on brorophine: the next opioid on the deadly new psychoactive substances' horizon?", *Journal of Analytical Toxicology* (2020), Manuscrito aceptado, bkaa094.
- 75 *Ibid.*
- 76 Estados Unidos, Departamento de Justicia, Dirección de Lucha contra las Drogas, División de Control de la Desviación, Sección de Evaluación de Drogas y Sustancias Químicas, *Brorophine (chemical name: 1-(1-(1-(4-bromophenyl)ethyl)piperidin-4-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one)* (agosto de 2020).
- 77 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Sistema de alerta temprana sobre NSP, 2019-2020.
- 78 The Center for Forensic Science Research, *The Rise of Brorophine — A Potent New Synthetic Opioid Identified in the Midwestern United States* (julio de 2020).
- 79 Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, "EU Early Warning System Situation Report: Situation report 1 - June 2020", *EU-EWS-SITREP-2020-0001* (Lisboa (Portugal), junio de 2020).
- 80 The Center for Forensic Science Research, *The Rise of Brorophine — A Potent New Synthetic Opioid Identified in the Midwestern United States* (julio de 2020).
- 81 230 Jacob Szmuzkovicz, "Analgesic N-(2-amino-cycloaliphatic)benzamidés", The Upjohn Company, *US patent 4,098,904* (julio de 1978).
- 82 B. Vernon Cheney y otros, "Factors affecting binding of trans-N-[2-(methylamino)cyclohexyl]benzamidés at the primary morphine receptor", *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 28 (1985), págs. 1853-1864.
- 83 Minoru Narita y otros, "Possible involvement of μ 1-opioid receptors in the fentanyl- or morphine-induced antinociception at supraspinal and spinal sites", *Life Sciences*, vol. 70, núm. 20 (2002), 2341-2354.
- 84 Simon P. Elliott, Simon D. Brandt y Christopher Smith, "The first reported fatality associated with the synthetic opioid 3,4-dichloro-N-[2-(dimethylamino)cyclohexyl]-N-methylbenzamide (U-47700) and implications for forensic analysis.", *Drug Testing and Analysis*, vol. 8, no. 8 (2016), págs. 875-879.
- 85 Kristina H. Domanski y otros, "Two cases of intoxication with new synthetic opioid, U-47700", *Clinical Toxicology*, vol. 55, núm. 1 (2016), págs. 46 a 50.
- 86 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Sistema de alerta temprana sobre NSP, 2020.
- 87 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Sistema de alerta temprana sobre NSP, 2009-2020.
- 88 *Documentos Oficiales del Consejo Económico y Social, 2017, Suplemento núm. 8 (E/2017/28)*.
- 89 Kirti Kumari Sharma y otros, "The search for the "next" euphoric non-fentanyl novel synthetic opioids on the illicit drugs market: current status and horizon scanning", *Forensic Toxicology*, vol. 37, núm. 1 (2018), págs. 1 a 16.
- 90 The Center for Forensic Science Research, *2020 Q1 NPS Opioids Trend Report* (2020).
- 91 Norman James Harper and George Bryan Austin Veitch, "1-(3,4-dichlorobenzamidamido-methyl)cyclohexyl-dimethylamine", *Allen & Hanburys Limited, United States Patent 3,975,443* (agosto de 1976).
- 92 R. T. Brittain y otros, "Proceedings: antinociceptive effects in N-substituted cyclohexylmethylbenzamidés", *British Journal of Pharmacology*, vol. 49, núm. 1 (1973), págs. 158 y 159.
- 93 Organización Mundial de la Salud, *AH-7921 – Critical Review Report*, Agenda Item 4.21, Comité de Expertos en Farmacodependencia, 36ª reunión, Ginebra, 16 a 20 de junio de 2014.
- 94 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Sistema de alerta temprana sobre NSP, 2009-2020.
- 95 Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, *Report on the risk assessment of 3,4-dichloro-N-[[1-(dimethylamino)cyclohexyl]methyl]benzamide (AH-7921) in the framework of the Council Decision on new psychoactive substances* (Luxemburgo, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2014).
- 96 Nahoko Uchiyama, Satoro Matsuda y otros, "Two new-type cannabinimetic quinolinyl carboxylates, QUPIC and QUCHIC, two new cannabinimetic carboxamide derivatives, ADB-FUBINACA and ADBICA, and five synthetic cannabinoids detected with a thiophene derivative α -PVT and an opioid receptor agonist AH-7921 identified in illegal products." *Forensic Toxicology*, vol. 31, núm. 2, págs. 223 a 240 (2013).
- 97 Shawn P. Vorce, Jessica L. Knittel y otros, "A fatality involving AH-7921." *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 38, núm. 4 (2014).
- 98 *Documentos Oficiales del Consejo Económico y Social, 2015, Suplemento núm. 8 (E/2015/28)*.
- 99 M. M. Gassaway y otros, "The atypical antidepressant and neurorestorative agent tianeptine is a μ -opioid receptor agonist", *Translational Psychiatry*, vol. 4 (2014), e411.
- 100 Christiaan B. Brink, Brian H. Harvey y Linda Brand, "Tianeptine: A Novel Atypical Antidepressant that May Provide New Insights into the Biomolecular Basis of Depression", *Recent Patents on CNS Drug Discovery* (Discontinued), vol. 1 (2006), págs. 26 a 41.
- 101 Erica L. Bakota y otros, "Case Reports of Fatalities Involving Tianeptine in the United States", *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 42 (2018), págs. 503 a 509.
- 102 Janusz Springer y Wiesław Jerzy Cubala, "Tianeptine Abuse and Dependence in Psychiatric Patients: A Review of 18 Case Reports in the Literature", *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 50, núm. 3 (2018), págs. 275 a 280.
- 103 Tharwat El. Zahran y otros, "Characteristics of Tianeptine Exposures Reported to the National Poison Data System - United States, 2000-2017", Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 67, núm. 30 (2018), págs. 815 a 818.
- 104 Estados Unidos, Departamento de Justicia, Administración de Lucha contra las Drogas, Sección de Evaluación de Drogas y Sustancias Químicas, Tianeptine, disponible en https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/tianeptine.pdf.
- 105 *Ibid.*

- 106 Tharwat El. Zahran y otros, "Characteristics of Tianeptine Exposures Reported to the National Poison Data System - United States, 2000-2017", Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 67, núm. 30 (2018), págs. 815 a 818.
- 107 Erica L. Bakota y otros, "Case Reports of Fatalities Involving Tianeptine in the United States", *Journal of Analytical Toxicology*, vol. 42 (2018), págs. 503 a 509.
- 108 The Center for Forensic Science Research, *2020 Q1 NPS Opioids Trend Report* (2020).
- 109 The Centre for Forensic Science Research, *2019 Opioid Trend Report Q4* (2020).
- 110 NMS Labs, AP-237 (septiembre de 2019).
- 111 N. Nishimura y otros, "Clinical evaluation of a new analgesic agent Ap-237", *Masui*, vol. 19, núm. 6 (1970), págs. 653 a 656; Tsutomu Irikua y otros, "Studies on Analgesic Agents: (Part VI) Analgesic Effect of 1-butyl-4-cinnamylpiperazine hydrochloride", *The Japanese Journal of Pharmacology*, vol. 20, núm. 2 (1970), págs. 287 a 293.
- 112 Shi-Ying Yu y otros, "Managing Pain in Patients with Cancer: The Chinese Good Pain Management Experience", *Journal of Global Oncology*, vol. 3, núm. 5 (2017), págs. 583 a 595.
- 113 Xue Huiying y Li Juan, "Decipherment and Consideration of National Essential Medicines List (2018 Edition)", *医药导报 (Herald of Medicine)*, vol. 38, núm. 1 (2019), págs. 1 a 8.
- 114 República Popular China, Comisión Nacional de Salud de la República Popular China, *国家基本药物目录 - 2018年版 (National Essential Medicines List - 2018 Edition)*.
- 115 Tsutomu Irikura y otros, "1-cinnamyl-4-lower alkylcarbonyl-or 4-phenylcarbonyl piperazines", *Kyorin Seiyaku Kabushiki Kaisha, United States Patent 3,625,965* (diciembre de 1971).
- 116 R. A. Carrano, K. K. Kimura y D. H. McCurdy, "Analgesic and tolerance studies with AP-237, a new analgesic", *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, vol. 213, núm. 1 (1975), págs. 41 a 57.
- 117 Diego Furlan, "Methyl-piperazino derivatives with analgesic activity", *Euroresearch S.R.L., United States Patent 4,562,191* (diciembre de 1985).
- 118 NMS Labs, *2-Methyl AP-237* (junio de 2019)
- 119 Diego Furlan, "Methyl-piperazino derivatives with analgesic activity", *Euroresearch S.R.L., United States Patent 4,562,191* (diciembre de 1985).
- 120 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, Sistema de alerta temprana sobre nuevas sustancias psicoactivas, 2019.
- 121 The Center for Forensic Science Research, *2020 Q1 NPS Opioids Trend Report* (2020).
- 122 NMS Labs, *para-Methyl AP-237* (abril de 2020).
- 123 Simon D. Brandt, Leslie A. King y Michael Evans-Brown, "The new drug phenomenon", *Drug Testing and Analysis*, vol. 6, núm. 7-8 (2014), págs. 587 a 597.
- 124 Véase el capítulo B sobre las principales respuestas de política internacional y nacional a la crisis de los opioides.
- 125 Estados Unidos, Departamento de Salud y Servicios Humanos, Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias, *Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2018 National Survey on Drug Use and Health*, HHS Publication No. PEP19-5068, NSDUH Series H-54 (Rockville, Maryland, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2019).
- 126 Comité Asesor Especial sobre la Epidemia de Sobredosis de Opioides, "Opioid-related Harms in Canada", Organismo de Salud Pública del Canadá (junio de 2020), disponible en <https://health-infos base.canada.ca/substance-related-harms/opioids>.
- 127 Nana Wilson y otros, "Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths — United States, 2017-2018", Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, vol. 69, núm. 11 (2020), págs. 290 a 297.
- 128 Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes y Organización Mundial de la Salud, *Guía para estimar las necesidades de sustancias sometidas a fiscalización internacional* (2012).
- 129 Esto incluye el Sistema de Fiscalización Nacional de Drogas y el Sistema Internacional de Autorización de Importaciones y Exportaciones (I2ES).
- 130 Estados Unidos de América, Ley de Sustancias Fiscalizadas, 21 U.S.C. § 812 d).
- 131 Australia, Ley de Enmienda de la Legislación Penal (Sustancias Psicoactivas y Otras Medidas) de 2015.
- 132 Austria, Nueva Ley de Sustancias Psicoactivas.
- 133 Reino Unido, Ley de Sustancias Psicoactivas de 2016; Reino Unido, Ministerio del Interior, Review of the Psychoactive Substances Act 2016.
- 134 I. Al-Banaa y otros, "Effect of the UK Psychoactive Substances Act 2016 on episodes of toxicity related to new psychoactive substances as reported to the National Poisons Information Service. A time series analysis", *International Journal of Drug Policy*, vol. 77, núm. 102672 (2020).
- 135 Mónica J. Barratt, Kate Seear y Kari Lancaster, "A critical examination of the definition of 'psychoactive effect' in Australian drug legislation", *International Journal of Drug Policy*, vol. 40 (2017), págs. 16 a 25.
- 136 Reino Unido, Ministerio del Interior, Dependencia de Drogas y Alcohol, Centro de Ciencia y Tecnología Aplicadas, *Ley de sustancias psicoactivas de 2016: Estrategia forense* (2016).
- 137 Puede consultarse más información sobre cómo la pandemia de COVID-19 afectaría probablemente al mercado de drogas ilícitas en Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, "COVID-19 y la cadena de suministro de drogas: de la producción y el tráfico al consumo", *Reseña de investigación* (mayo de 2020).
- 138 *Ibid.*
- 139 *Ibid.*
- 140 Keegan Hamilton, "Sinaloa Cartel Drug Traffickers Explain Why Coronavirus Is Very Bad For Their Business", *Vice*, disponible en https://www.vice.com/en_ca/article/bvgazz/sinaloa-cartel-drug-traffickers-explain-why-coronavirus-is-very-bad-for-their-business.
- 141 Estados Unidos, United States Customs and Border Protection (CBP), CBP Enforcement Statistics Fiscal Year 2019 and 2020, disponible en <https://www.cbp.gov/newsroom/stats/cbp-enforcement-statistics>.
- 142 Interpol, *Operation in the Middle East and North Africa target pharmaceutical crime* (julio de 2020).
- 143 India, Directorate of Revenue Intelligence, *09.07.2020 - DRI seized 15.20 Lakhs Tramadol Tablets containing approx. 335 kgs of Tramadol a psychotropic substance under NDPS Act 1985 at Hazira Port Surat*, (julio de 2020).
- 144 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, "COVID-19 y la cadena de suministro de drogas: de la producción y el tráfico al consumo", *Reseña de investigación* (mayo de 2020).
- 145 *World Drug Report 2020: Drug Supply (United Nations publication, Sales No. E.20.XI.6 (Booklet 3)), pp. 10-11; No se tiene en cuenta la producción de opiáceos en Myanmar y México, pues esa producción ya ha tenido lugar (Myanmar) o tiene lugar a lo largo de todo el año (México).*
- 146 Jane Mounteney y otros, "Fentanyl: Are we missing the signs? Highly potent and on the rise in Europe", *International Journal of Drug Policy*, vol. 26, núm. 7 (2015), págs. 626-631.
- 147 Christian Ben Lakhdar y Tanja Bastianic, "Economic constraint and modes of consumption of addictive goods", *International Journal of Drug Policy*, vol. 22, núm. 5 (2011), págs. 360 a 365.
- 148 Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, "COVID-19 y la cadena de suministro de drogas: de la producción y el tráfico al consumo", *Reseña de investigación* (mayo de 2020).
- 149 *Ibid.*
- 150 Magdalena Harris, Kirsten Forseth y Tim Rhodes, "'It's Russian roulette': Adulteration, adverse effects and drug use transitions during the 2010/2011 United Kingdom heroin shortage", *International Journal of Drug Policy*, vol. 26 (2015), págs. 51 a 58.
- 151 Sara N. Glick y otros, "The Impact of COVID-19 on Syringe Services Programs in the United States", *AIDS and Behaviour* (abril de 2020).
- 152 Asociación Estadounidense de Medicina, *Issue brief: Reports of increases in opioid-related overdose and other concerns during the COVID pandemic* (julio de 2020).

Publicaciones recientes del Programa Global SMART



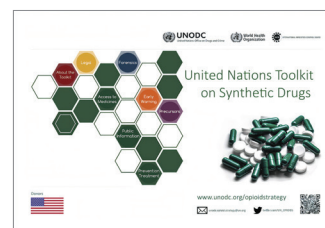
Global SMART Update
Volume 23
(español e inglés)



Global SMART Update
Volume 22
(español, inglés y ruso)



El papel de los laboratorios de análisis de drogas en los sistemas de alerta temprana
(español e inglés)



United Nations Toolkit on Synthetic Drugs
(inglés)



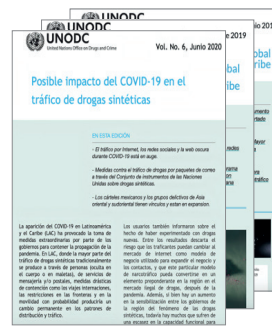
Synthetic Drugs in East and Southeast Asia: Latest Developments and Challenges 2020
(inglés)



Updated New Psychoactive Substances leaflet and poster, 2020
(inglés y ruso)



Current NPS Threats Vol. II, 2020
(inglés)



Boletín Informativo del Programa Global SMART sobre América Latina y el Caribe Vol. 4, 5 y 6 2020
(español e inglés)

Publicaciones del Programa Mundial SMART



Sistema de alerta temprana sobre NSP de la UNODC



Datos de contacto

Global SMART Programme

Vienna International Centre
P.O. Box 500
A-1400, Vienna
Austria
unodc-globalsmart@un.org

www.unodc.org/unodc/en/scientists/smart-new.html

www.unodc.org/nps

www.apaic.net

La UNODC expresa su reconocimiento a sus asociados, a saber, Bundeskriminalamt Austria, la Administración para el Control de Drogas de los Estados Unidos, el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, Salud Canadá, la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes y la Organización Mundial de Aduanas, por sus contribuciones al sistema de alerta temprana sobre nuevas sustancias psicoactivas de la UNODC.

La UNODC también agradece a los Gobiernos siguientes por sus contribuciones financieras al Programa Global SMART



Australia



Canadá



China



Japón



Nueva Zelandia



República de Corea



Federación de Rusia



Singapur



Tailandia



Reino Unido



Estados Unidos