



PERSPECTIVAS SOBRE LAS DROGAS

Cannabinoides sintéticos en Europa

Los cannabinoides sintéticos representan el mayor grupo de sustancias actualmente objeto de seguimiento en Europa por el EMCDDA a través del Sistema de Alerta Temprana de la UE. El presente análisis refleja el conocimiento actual sobre estas sustancias y las tendencias en materia de producción, disponibilidad, consumo y efectos perjudiciales.

Los cannabinoides sintéticos son un grupo de sustancias que simulan los efectos del (-)-*trans*- Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), que es la principal sustancia responsable de los efectos psicoactivos del cannabis más importantes. Al igual que el THC, los cannabinoides sintéticos se unen a los receptores de cannabinoides del organismo. Por este motivo, estas sustancias se han utilizado para crear una gran variedad de productos «euforizantes legales» que se venden como sustitutos legales del cannabis. Constituyen el mayor grupo de nuevas sustancias psicoactivas que son objeto de vigilancia por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (EMCDDA).

Desde mediados de la década de 2000 se están vendiendo productos «euforizantes legales» que contienen cannabinoides sintéticos en forma de «hierba para fumar». Estos productos no contienen cannabis pero, cuando se fuman, provocan efectos similares. Han sido objeto de innovadoras técnicas de marketing y es fácil obtenerlos abiertamente a través de Internet y, en determinados países, en tiendas físicas («head shops» y «smart shops»).

El número de cannabinoides sintéticos, su diversidad química y su velocidad de aparición hacen que la detección, el control y la respuesta a este grupo de compuestos sean retos particularmente difíciles. Los distribuidores pretenden sencillamente simular los efectos del THC, lo que hace que, en esencia, cada cannabinoide sintético sea prescindible. Cuando un cannabinoide sintético es, o está a punto de ser, controlado legalmente, los fabricantes tienen una o varias sustancias de sustitución preparadas para la venta.

Se sabe muy poco acerca del funcionamiento de estas sustancias y de sus efectos tóxicos en el ser humano. No obstante, su consumo ha provocado numerosas



intoxicaciones graves e incluso la muerte; a veces estos casos se han manifestado como brotes de intoxicaciones masivas. Es posible que, además de ser sumamente potentes, algunas de estas sustancias también posean una vida media larga, lo que llevaría aparejado un efecto psicoactivo prolongado. Asimismo, parece que al menos algunas de estas sustancias tienen efecto en otras funciones fisiológicas del organismo, aparte de sus efectos sobre los receptores de cannabinoides.

El presente análisis tiene por objeto actualizar los conocimientos disponibles sobre estas sustancias y sus efectos, así como las tendencias en materia de producción, disponibilidad y consumo.

La aparición de los cannabinoides sintéticos

A pesar de los rumores que empezaron a circular en Internet a mediados de la década de 2000 acerca de «mezclas de hierbas para fumar» vendidas como «euforizantes legales» que podían inducir «fuertes» efectos como los del cannabis, no fue sino hasta 2008 cuando investigadores forenses de Alemania y Austria detectaron por primera vez la sustancia JWH-018, un cannabinoide sintético, en un producto que se vendía bajo la marca «Spice». Posteriormente se detectaron diversos cannabinoides en mezclas para fumar o en los denominados inciensos/odorizadores ambientales. Como ejemplos típicos cabe citar las marcas Spice Gold, Spice Silver y Yucatan Fire, pero posteriormente aparecieron muchos otros productos. Muchos de los cannabinoides que se han detectado en estos productos fueron desarrollados inicialmente por los científicos que investigaban el efecto de los cannabinoides en el organismo y si podían actuar como medicamentos para tratar diferentes enfermedades y sus síntomas, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, drogodependencias, trastornos dolorosos y cáncer. Hasta ahora, sin embargo, ha resultado difícil separar las propiedades medicinales deseadas de los efectos psicoactivos indeseados.

El número de cannabinoides sintéticos detectados por medio del Sistema de Alerta Temprana de la UE sigue aumentando. Se declaró uno en 2008, 9 en 2009, 11 en 2010, 23 en 2011, 30 en 2012, 29 en 2013, 30 en 2014 y 25 en 2015; en total, en diciembre de 2015 se habían notificado 160 cannabinoides sintéticos al EMCDDA⁽¹⁾.

Los cannabinoides juegan un papel importante en el mercado de los «euforizantes legales», que se encuentra en rápida evolución. El término «euforizantes legales» es un término



genérico que denota las sustancias psicoactivas (nuevas) pendientes de regulación y que, por lo general, tienen por objeto mimetizar los efectos de las drogas sometidas a fiscalización que se venden libremente en el mercado. Es un ámbito caracterizado por la escasez de los datos disponibles sobre consumo, por lo mucho que desconocemos sobre sus riesgos y efectos perjudiciales, y en el que las drogas muy potentes generan inquietud. En el caso de las mezclas para fumar que contienen cannabinoides sintéticos, por ejemplo, puede existir una variabilidad considerable dentro de un mismo lote y entre los lotes diferentes de un producto, tanto en lo relativo a las sustancias que lo componen como a su cantidad.

Fabricación de los productos cannabinoides sintéticos

La mayoría de los cannabinoides sintéticos que se utilizan en los productos «euforizantes legales» son fabricados por empresas químicas con sede en China. Se expiden a Europa en polvo a granel por correo urgente y a través de empresas de mensajería; las cantidades más grandes pueden expedirse por transporte aéreo o marítimo. Las autoridades europeas interceptan con frecuencia remesas de varios kilogramos. Aunque rara vez se determina la pureza de este polvo a granel, un estudio de Corea del Sur notificó purzas comprendidas entre el 75 % y el 90 % en muestras de polvo a granel. En 2014, se notificaron al EMCDDA casi 30 000 incautaciones (29 395) con un peso de más de 1,3 toneladas (1 355 kg), de las que casi 350 kg (343,973 kg) correspondían a polvo a granel. Una vez en Europa, se combinan los productos de venta al por menor. Las hierbas damiana (*Turnera diffusa*) y lamiácea de los géneros *Melissa*, *Mentha* y *Thymus* se utilizan comúnmente como base vegetal de las mezclas para fumar. Los cannabinoides sintéticos se mezclan o pulverizan sobre el material vegetal, por lo general a escala

(1) A efectos de supervisión dentro del marco del Sistema de Alerta Temprana de la UE, en este documento el término «cannabinoides sintéticos» hace referencia a lo siguiente: el elevado número de agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos (como JWH-018, que es un agonista de los receptores CB1 y CB2) que se han detectado en el mercado europeo de las drogas; un número mucho menor de moduladores alostéricos (como Org 27569) que modifican la estructura de los receptores de cannabinoides, alterando así la actividad cuando un ligando se une a los receptores; y sustancias que actúan como inhibidores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), que es la enzima responsable de la degradación del endocannabinoide anandamida (como URB597). Este «Perspective on Drugs» aborda únicamente los agonistas de los receptores de cannabinoides sintéticos.

2012 sobre el consumo de drogas en estudiantes de 14 a 18 años, realizada sobre una muestra de 27 503, detectó asimismo bajos niveles de consumo de productos «Spice», con tasas de prevalencia del 1,4 % para el consumo una vez en la vida, 1,0 % para el consumo en el último año y 0,6 % para el consumo en el último mes, lo que indicaba un ligero incremento respecto a los resultados de la encuesta anterior, de 2010 (1,1 %, 0,8 % y 0,5 % respectivamente). Compárense estos resultados con los de 0,5 %, 0,1 % y 0 % obtenidos en una encuesta más general de población española, de 15 a 64 años, realizada en 2013. En Francia, en 2014, una encuesta de adultos (de 18 a 64 años) a los que se preguntó por el consumo de «cannabinoides sintéticos» señaló un consumo una vez en la vida del 1,7 %. Los que habían consumido por primera vez estos nuevos productos sintéticos eran en su mayoría varones (2,3 % frente al 1,2 % de mujeres) y se encuadraban en la generación más joven (menores de 35 años): el 4,0 % del grupo de 18 a 34 años había probado un cannabinoide sintético frente al 0,6 % del grupo de 35 a 64 años. Otra encuesta en Francia, entre jóvenes de 17 años, notificó que el 1,7 % había consumido anteriormente un cannabinoide sintético. La ciudad alemana de Fráncfort ha investigado el consumo de mezclas fumables y «Spice» entre los estudiantes de 15 a 18 años. Se declararon prevalencias de consumo una vez en la vida del 7 % en 2009, del 9 % en 2010, del 7 % en 2011 y en 2012. En 2013, el consumo de mezclas fumables una vez en la vida descendió al 5 %, y pese a que aumentó nuevamente al 6 % en 2014, seguía por debajo de los valores registrados entre 2009 y 2012. Los estudiantes que declararon consumir «Spice» eran, en su mayoría, consumidores experimentados de cannabis. Finalmente, varios estudios realizados sobre grupos determinados (clientes de locales nocturnos, internautas, etc.) con muestreos no probabilísticos han detectado, en general, niveles de consumo de cannabinoides sintéticos más elevados que entre la población en general. Así, la Encuesta global sobre el consumo de drogas (Global Drug Survey) de 2012, registró tasas de prevalencia en el último año del 3,3 % entre todos los encuestados del Reino Unido (no representativos de la población general) y del 5,0 % entre los usuarios habituales de locales nocturnos del mismo país.

Efectos perjudiciales de los cannabinoides sintéticos

Los efectos adversos sobre la salud de los cannabinoides sintéticos están asociados tanto a las propiedades intrínsecas de las sustancias, o los efectos del organismo sobre las sustancias, como al modo de producción. Se ha producido un gran número de intoxicaciones no mortales, y un número menor de muertes asociadas a su consumo. Dado que algunos de estos compuestos son muy potentes, su potencial de inducir efectos tóxicos parece elevado. Estos riesgos pueden ser aún mayores debido al proceso de fabricación, que puede acarrear una distribución desigual

de las sustancias dentro de la mezcla de hierbas. Como consecuencia, algunos productos pueden tener partes en las que el cannabinoide está muy concentrado, de modo que las dosis son mayores de lo previsto y existe un mayor riesgo de efectos adversos graves. También es posible que algunos de los efectos adversos se produzcan por mecanismos distintos de la interacción con los receptores de cannabinoides, por ejemplo, por la interferencia con otras funciones fisiológicas del organismo.

Una revisión sistemática reciente de los efectos adversos relacionados con los productos cannabinoides sintéticos reveló que la agitación, las náuseas y una frecuencia cardíaca anormalmente rápida eran síntomas de intoxicación notificados con frecuencia; en cambio, los efectos adversos graves —como ictus, convulsiones, infarto, destrucción del tejido muscular, lesión renal, psicosis y vómitos intensos o prolongados— y la muerte eran menos habituales). Se han notificado asimismo síntomas indicativos de dependencia y abstinencia. En general, es complicado calcular la frecuencia de estos efectos adversos debido, entre otros motivos, a que se desconoce el número total de personas expuestas a las drogas.

Una de las características más llamativas de los productos cannabinoides sintéticos es su capacidad de causar brotes de intoxicaciones masivas. En ocasiones se trata de cientos de personas afectadas durante un breve periodo, y ha supuesto un problema importante en los últimos años en Estados Unidos y Rusia. En 2014, el cannabinoide MDMB-FUBINACA se relacionó con más de 600 personas intoxicadas, de las que 15 murieron, en Rusia durante un periodo de dos semanas. A principios de 2016, se detectó esta sustancia en el mercado europeo, lo que activó una alerta de salud pública del EMCDDA a su red de alerta temprana. En 2015 se registró otro gran brote en Estados Unidos, que aparentemente estuvo relacionado en parte con una sustancia denominada ADB-FUBINACA. Aunque estos tipos de brotes parecen ser raros en Europa, en 2015 se notificaron más de 200 urgencias hospitalarias en menos de una semana después de que las personas afectadas fumaran un producto llamado «Mocarz» en Polonia.

La vigilancia de estos efectos adversos graves por el EMCDDA y los conocimientos actuales de los efectos farmacológicos y toxicológicos de algunos cannabinoides sintéticos muestran que estos compuestos pueden ser muy perjudiciales para la salud humana. No obstante, por el momento no se conocen bien los mecanismos implicados.

Desarrollos recientes

Desde que comenzó el fenómeno de los cannabinoides sintéticos, estas sustancias se han detectado principalmente

en los productos que se venden como «mezclas de hierbas para fumar». Más recientemente, sin embargo, en varios países se han detectado estas sustancias en productos parecidos a la resina de cannabis, tanto en productos «euforizantes legales» de marca como el «Afghan Incense» o simplemente camuflados en forma de resina de cannabis en el mercado ilegal. Esta evolución se produce probablemente como respuesta a la popularidad de la resina del cannabis en muchos países. Se han detectado también cannabinoides sintéticos en mezclas que contenían otras nuevas sustancias psicoactivas como estimulantes, alucinógenos e hipnótico-sedantes, lo cual podría ser deliberado o accidental. En un limitado número de casos se ha detectado la presencia de cannabinoides sintéticos en lo que parecían ser pastillas o cápsulas de éxtasis. En Hungría y en Estados Unidos, esto se ha traducido en brotes de intoxicaciones agudas.

Otro desarrollo reciente ha sido el descubrimiento de cannabinoides sintéticos en los cartuchos rellenos de líquido para uso en cigarrillos electrónicos; es muy probable que esto responda a la reciente popularidad de la práctica de inhalación de vapores («vapear») entre los jóvenes.

El EMCDDA viene supervisando atentamente los desarrollos relativos a los cannabinoides sintéticos desde su identificación en el mercado europeo en 2008. Es llamativo el modo en que esta familia química ha ido evolucionando y adaptándose durante este tiempo. Obviamente, las innovadoras pautas de sustitución química que han caracterizado a este fenómeno significan que será fundamental una estrecha supervisión constante de los nuevos desarrollos en este campo, lo que incluye los efectos perjudiciales de los cannabinoides sintéticos.

Estructura química y denominación de los cannabinoides sintéticos

Muchos de los cannabinoides sintéticos vigilados por el EMCDDA a través del Sistema de Alerta Temprana de la UE poseen nombres en código relacionados con su descubrimiento. En algunos casos derivan de las iniciales del nombre de los científicos que los sintetizaron por primera vez: «JWH» por John W. Huffman y «AM» por Alexandros Makriyannis. En otros casos, los nombres en código proceden de la institución o empresa en la que se sintetizaron originalmente; la serie «HU» de los cannabinoides sintéticos proviene de la Universidad Hebrea de Jerusalén, y la «CP» de Carl Pfizer. En algunos casos los nombres han sido escogido por los fabricantes de productos «euforizantes legales» con la probable intención de facilitar la comercialización de los productos. Ejemplos señalados de ello son «AKB-48» y «2NE1», denominaciones alternativas de APINACA y APICA. «AKB-48» es el nombre de una popular banda femenina de Japón, y «2NE1» es el nombre de una banda de música femenina de Corea del Sur. Por último, el cannabinoide sintético XLR-11 debería su nombre al primer cohete de combustible líquido desarrollado en Estados Unidos para uso en aviones, en probable alusión a la intención del vendedor al comercializar la sustancia.

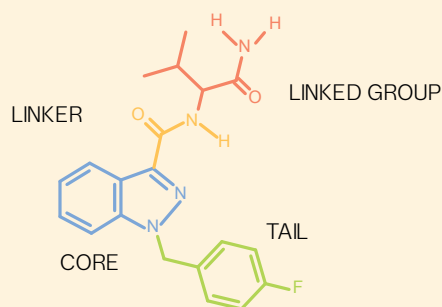
Actualmente a muchos cannabinoides sintéticos se les asignan códigos derivados de sus largos nombres químicos, como APICA de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol-3-carboxamida, y APINACA de N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida. El EMCDDA ha sistematizado este método, que refleja el modo en que se estructuran los distintos constituyentes de la molécula, con el fin de aplicarlo a las nuevas sustancias emergentes. En la estructura de muchos cannabinoides sintéticos podemos distinguir cuatro componentes: cola, núcleo, sitio de unión y grupo ligado. Al asignar a cada componente un nombre en código es posible identificar la estructura química del cannabinoide sin necesidad de utilizar el nombre químico completo. La sintaxis propuesta para la denominación de los cannabinoides sintéticos según este patrón es la

siguiente:

Grupo ligado – Cola Núcleo Sitio de unión

Al ordenar los componentes de este modo se sigue el mismo orden que rige en el nombre químico completo, como es el caso de **APICA**: N-(1-adamantil)-1-pentil-1H-indol-3-carboxamida. Cuando está presente un sustituyente en la cola (p. ej., 5F), se indica delante del nombre, y los sustituyentes en el grupo ligado se indican antes del grupo ligado; los sustituyentes en el núcleo figuran al final del código.

Si aplicamos el nuevo sistema a un cannabinoide sintético notificado recientemente:



N-(1-carbamoyl-2-metil-propil)-1-[(4-fluorofenil)metil]indazol-3-carboxamida

Nombre actual: AB-FUBINACA

Nombre nuevo: MABO-FUBINACA

Los códigos no tienen en cuenta solo las letras, sino también el orden de las letras. Por ejemplo, A identifica la amina presente en el grupo ligado. CA identifica la carboxamida. Si se respetan la sintaxis y los códigos descritos, los cannabinoides sintéticos que respondan a esta estructura tendrán un nombre abreviado inequívoco.

www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cannabinoids

Referencias bibliográficas

- American Association of Poison Control Centers (n.d.), 'Synthetic cannabinoids', AAPCC, Alexandria, VA.
- Beck F., Richard J.-B., Guignard R., Le Nezet O., Spilka S. (2015), Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, *Tendances* 99, pp. 1–8, in press.
- Behonick, G., Shanks, K.G., Firchau, D.J., Mathur, G., Lynch, C.F., Nashelsky, M., Jaskierny, D.J., Meroueh, C. (2014), 'Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22', *Journal of Analytical Toxicology* 38:8, pp. 559–62.
- Bernard C., Werse, B. and Schell-Mack, C. (2013), MoSyD, Jahresbericht 2012, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Brenneman, R., Papsun, D. M., Logan, B. K. and Neavyn, M. J. (2016), 'Death-like slumber: Toxic outbreak of AB-FUBINACA', *Journal of Medical Toxicology*, 12(1), p. 39.
- Centers for Disease Control and Prevention (2013), 'Acute kidney injury associated with synthetic cannabinoid use — multiple States', *Morbidity and mortality weekly report* 62, pp. 93–8.
- Choi, H., Heo, S., Choe, S., Yang, W., Park, Y., Kim, E., et al. (2013), 'Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS', in *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405, pp. 3937–44.
- Drug Enforcement Administration (2015), 'Proposed rule schedules of controlled substances: Temporary placement of the synthetic cannabinoid MAB-CHMINACA into Schedule I', *Federal Register* 80(179), pp. 55565–55568.
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2009), *Understanding the 'Spice' phenomenon*, EMCDDA Thematic Paper, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
- Fisar, Z. (2010), 'Inhibition of monoamine oxidase activity by cannabinoids.' *Naunyn Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 381(6), pp. 563–72.
- Freeman, M. J., Rose, D. Z., Myers, M. A., et al. (2013), 'Ischemic stroke after use of the synthetic marijuana 'spice', *Neurology* 81(24), pp. 2090–3.
- Guardian/Mixmag Survey (2012), accessed 13.3.2013.
- Gurney, S. M. R., Scott, K. S., Kacinko, S. L., Presley, B. C. and Logan, B. K. (2014), 'Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs', *Forensic Science Review* 26, pp.53–78.
- Hermanns-Clausen, M., Kneisel, S., Szabo, B., and Auwärter, V. (2013), 'Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings', *Addiction* 108, pp. 534–44.
- Home Office (2015), 'Tables for drug misuse: Findings from the 2014 to 2015 CSEW', Home Office, London.
- Hurst, D., Loeffler, G., and McLay, R. (2011), 'Psychosis associated with synthetic cannabinoid agonists: a case series', *American Journal of Psychiatry*, 168, pp. 1119.
- Kasper, A. M., Ridpath, A. D., Arnold, J. K., et al. (2015), 'Severe illness associated with reported use of synthetic cannabinoids: Mississippi, April 2015', *Morbidity and Mortality Weekly Report* 64(39), pp. 1121–1122.
- Lindigkeit, R., et al. (2009), 'Spice: a never ending story?', *Forensic Science International* 191 pp. 58–63.

- Macfarlane, V. and Christie, G. (2015), 'Synthetic cannabinoid withdrawal: A new demand on detoxification services', *Drug and Alcohol Review* 34(2), pp. 147–153.
- Monte, A.A., Bronstein, A.C., Cao, D.J., Heard, K.J., Hoppe, J.A., Hoyte, C.O., Iwanicki, J.L., Lavonas, E.J. (2014), 'An outbreak of exposure to a novel synthetic cannabinoid', *New England Journal of Medicine*, 23:370(4), pp. 389–90.
- National Institute on Drug Abuse (2014), *Monitoring the Future Survey 2014, overview of findings*, NIDA, Bethesda, MD. Available at: www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/monitoring-future/monitoring-future-survey-overview-findings-2014
- Office for National Statistics (2012), *Drug Misuse Declared: Findings from the 2011/12 Crime Survey for England and Wales*. Home Office, London.
- Ogata, J., Uchiyama, N., Kikura-Hanajiri, R., and Goda, Y. (2013), 'DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoids as designer drugs', in *Forensic Science International*, 227, pp. 33–41.
- Shevyrin, V., Melkozerov, V., Nevero, A., et al. (2016), 'Identification and analytical characteristics of synthetic cannabinoids with an indazole-3-carboxamide structure bearing a N-1-methoxycarbonylalkyl group', *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 407(21), pp. 6301–6315.
- Smith, K. and Flatley, J. (eds) (2011), *Drug misuse declared: findings from the 2010/11 British crime survey. England and Wales*, Home Office, London.
- Spanish Observatory on Drugs (2013), *Survey on Alcohol and Drugs in Spain (EDADES)*
- Spanish Observatory on Drugs (2012), *Survey on drug use among Secondary School Students in Spain 2012 (ESTUDES)*.
- Spilka, S., Le Nézet, O., Ngantcha, M. and Beck, F. (2015), 'Drug use in 17-year-olds: Analysis of the ESCAPAD survey', *Tendances* 100.
- Tait, R. J., Caldicott, D., Mountain, D., Hill, S. L., Lenton, S. (2016), 'A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment', *Clinical Toxicology (Philadelphia)* 54(1), pp. 1–13.
- Uchiyama, N. et al. (2010), 'Chemical analysis of synthetic cannabinoids as designer drugs in herbal products', *Forensic Science International* 198 pp. 31–8.
- Werse, B., Bernard C. Schell-Mack, C., Morgenstern, C. (2012), *MoSyD, Jahresbericht 2011*, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Morgenstern, C. and Sarvari, L. (2014), *MoSyD, Jahresbericht 2013*, Drogentrends in Frankfurt am Main, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Müller, O., Schell, C., Morgenstern, C. (2011), *Jahresbericht MoSyD*, Drogentrends in Frankfurt am Main 2010, Centre for Drug Research.
- Werse, B., Kamphausen, G., Egger, D., Sarvari, L. and Müller, D. (2015), *MoSyD Jahresbericht 2014: Drogentrends in Frankfurt am Main*, Centre for Drug Research, Frankfurt am Main.