

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud

Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia

26° informe

Organización Mundial de la Salud
Serie de Informes Técnicos
787



Organización Mundial de la Salud, Ginebra 1989

Catalogación por la Biblioteca de la OMS

Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia

Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 26^o informe.

(Organización Mundial de la Salud. Serie de informes técnicos; 787)

1. Substance dependence 2. Substance abuse 3. Drug and narcotic control
4. Benzodiazepines 5. Designer drugs 6. Tetrahydrocannabinol I. Series

ISBN 92 4 320787 3
ISSN 0509-2507

(NLM Classification: WM 270)

© Organización Mundial de la Salud 1989

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Los interesados en reproducir o traducir íntegramente o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Oficina de Publicaciones, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Mundial de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SPAIN

89/8173 - Gráficas Reunidas - 1500

INDICE

	<u>Página</u>
1. Introducción	7
2. Preparación de la reunión y estructura de este informe	7
3. Benzodiazepinas	8
3.1 Brotizolam	8
3.2 Etizolam	10
3.3 Midazolam	12
3.4 Quazepam	13
4. Análogos de sustancias sometidas a fiscalización (drogas de diseño).....	15
4.1 Análogos del fentanilo	15
4.1.1 <i>Alfa</i> -metiltiofentanilo	15
4.1.2 <i>Para</i> -fluorofentanilo	16
4.1.3 <i>Beta</i> -hidroxifentanilo	17
4.1.4 <i>Beta</i> -hidroxi-3-metilfentanilo	19
4.1.5 Tiofentanilo	20
4.1.6 3-Metiltiofentanilo	21
4.2 Análogos de la tenamfetamina (MDA)	22
4.2.1 <i>N</i> -Hidroxitenamfetamina	22
4.2.2 <i>N</i> -Etiltenamfetamina (MDE)	23
4.3 Análogo del aminorex	24
4.3.1 4-Metilaminorex	24
5. Dronabinol	26
6. Recomendaciones y conclusiones generales	29
Nota de agradecimiento.....	33
Referencias bibliográficas	34

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA

Ginebra. 17-22 de abril de 1989

*Miembros**

- Profesor R. Florenzano, Departamento de Psiquiatría, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Carolina del Norte, EE.UU.
- Profesor L. Harris, Presidente, Departamento de Farmacología, Universidad de la Commonwealth de Virginia, Richmond, Virginia, EE.UU. (*Relator*)
- Profesor G. Lagier, Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Fernand-Widal, París, Francia
- Profesor M.H. Mubbashar, Director, Centro Colaborador de la OMS para Investigaciones y Enseñanzas sobre Salud Mental, Hospital General de Rawalpindi, Rawalpindi, Pakistán
- Profesor O.O. Ogunremi, Departamento de Ciencias del Comportamiento, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Ilorin, Ilorin, Nigeria (*Vicepresidente*)
- Dr. H. Pertursson, Director, Departamento de Psiquiatría, Borgarspitalinn, Reykjavik, Islandia
- Profesor B. Vrhovac, Sección de Farmacología Clínica, Departamento de Medicina, Escuela Médica, Hospital Clínico, Zagreb, Yugoslavia.
- Profesor T. Yanagita, Director, Laboratorios de Investigación Preclínica, Instituto Central de Animales de Experimentación, Kawasaki, Japón (*Presidente*)

*Representantes de otras organizaciones***

Organización Internacional de Policía Criminal (INTERPOL)

- Sr. T.W. Woodworth, Secretaría de la INTERPOL, Subdivisión de Estupefacientes, St Cloud, París, Francia

Federación Internacional de la Industria del Medicamento (FIIM)

- Sra. M. Cone, Vicepresidenta de Asuntos Científicos, FIIM, Ginebra, Suiza

Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE)

- Profesor S. O. Kayaalp, Miembro de la Junta, Centro Internacional de Viena, Viena, Austria.

* No pudieron asistir el Profesor T. Mork, Dirección General de la Salud, Oslo, Noruega; y el Dr. Kim Shein, Jefe, División Médica, Industria Farmacéutica de Birmania, Yangon, Myanmar.

** No puedo asistir el Dr. A. Herxheimer, Organización Internacional de las Uniones de Consumidores, La Haya, Países Bajos.

División de Estupefacientes de las Naciones Unidas

Profesor K. Szendrei, Funcionario Científico Principal, Sección de Ayuda Científica y Técnica Aplicada, División de Estupefacientes de las Naciones Unidas, Centro Internacional de Viena, Viena, Austria

Federación Mundial de Fabricantes de Medicamentos Registrados (FMFMR)

Dr. K. Reese, Director General, FMFMR, Bonn, República Federal de Alemania

Secretaría

Dr. I. Khan, Jefe, Sustancias Psicotrópicas y Estupefacientes, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)

Dr. M. Klein, Sección de Fiscalización de Drogas, Oficina de Control de las Incautaciones, Administración de Vigilancia Farmacéutica, Washington, DC, EE.UU. (*Asesor Temporario*)

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA

26° informe

1. INTRODUCCION

El Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia se reunió en Ginebra del 17 al 22 de abril de 1989. En nombre del Director General, abrió la reunión el Dr. Hu Ching-Li, Subdirector General, que destacó la importante labor que realiza el Comité de Expertos al formular recomendaciones acerca de la fiscalización internacional de estupefacientes y sustancia psicotrópicas.

En virtud de dos de los tres tratados internacionales sobre fiscalización de drogas, a saber la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 (modificada por el Protocolo de 1972) y el Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, la OMS ha recibido y seguirá desempeñando la importante misión de recomendar al Secretario General de las Naciones Unidas, basándose en las pruebas de que dispone, aquellos estupefacientes y sustancias psicotrópicas que deberá tener en cuenta con miras a someterlos a fiscalización internacional en un nivel apropiado bajo uno u otro de esos tratados.

Durante los últimos seis años, esta actividad se ha llevado a cabo de conformidad con las *Orientaciones para el examen por la OMS de las sustancias psicoactivas causantes de dependencia en relación con la fiscalización internacional (1)*. El Grupo de Trabajo para la planificación del Programa (2), que celebró su sexta reunión a principios de 1989, consideró que había llegado el momento de revisar estas orientaciones a la luz de la experiencia adquirida y de incluir en ellas los criterios aplicables a la selección de sustancias psicoactivas con miras a su fiscalización internacional cuando la OMS inicia una notificación basada en la información de que dispone.

2. PREPARACION DE LA REUNION Y ESTRUCTURA DE ESTE INFORME

Antes de la reunión del Comité de Expertos, la Secretaría de la OMS llevó a cabo una evaluación detallada de todas las sustancias que había de examinar el Comité y reunió toda la información per-

tinente en un documento de análisis crítico (3) que luego se presentó al Comité. A continuación preparó un apéndice a este documento basado en los debates habidos durante la sexta reunión del Grupo de Trabajo para la Planificación del Programa (2).

En respuesta a las sugerencias de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas y del Consejo Ejecutivo de la OMS, el Grupo de Trabajo para la planificación del Programa propuso en su tercera reunión (4) una estructura modelo para que el Comité de Expertos en Farmacodependencia la aplicara al informar sobre cada sustancia examinada. El Comité de Expertos adoptó esta estructura para sus informes 23° (5), 24° (6) y 25° (7), y la ha empleado de nuevo en el presente informe.

3. BENZODIAZEPINAS

3.1 Brotizolam

3.1.1 *Identificación de la sustancia*

El brotizolam (DCI, CAS 57801-81-7), químicamente 2-bromo-4-(*o*-clorofenil)-9-metil-6*H*-tieno-[3,2-*f*]triazolo[4,3-*a*][1,4] diazepina, se conoce también como Lendormin, Lindormin, Ladormin y Lendorm. No es posible obtener estereoisómeros.

3.1.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central*

El brotizolam es una benzodiazepina que presenta la gama completa de efectos depresores del sistema nervioso central propios de este grupo de compuestos, en particular efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos, miorelajantes, etc. En los experimentos en el animal, la eficacia del brotizolam es la misma que la del diazepam por lo que respecta a la mayor parte de sus efectos farmacológicos. Los estudios clínicos sobre los efectos hipnóticos indican que el brotizolam es aproximadamente 20-40 veces más potente que el diazepam. El brotizolam se disuelve sin dificultad en cloroformo y es ligeramente hidrosoluble. Se absorbe rápidamente y tiene una semivida de eliminación de más de 5-10 horas en el hombre. Las notificaciones de casos de sobredosis indican una similitud cualitativa con el diazepam.

3.1.3 *Potencial de dependencia*

En estudios realizados en el animal se ha demostrado que el brotizolam ejerce una acción de refuerzo. Los estudios de discriminación de fármacos en el mono indican que tiene efectos similares a los del pentobarbital. Se ha observado que los efectos subjetivos del brotizolam en el hombre son análogos a los del nitrazepam y el flurazepam. En estudios de dependencia física en animales, el brotizolam sustituyó al barbitol y produjo síntomas de privación similares a los de los barbitúricos.

No se dispone de estudios comparativos de dependencia física en el hombre, pero en estudios sobre el sueño se han notificado casos de insomnio «de rebote». Además, se han señalado algunos casos de síndrome de dependencia/privación.

3.1.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido)*

Por el momento no existen pruebas directas de uso indebido real del brotizolam. El Comité hizo hincapié en el nivel relativamente bajo de producción notificado y en el corto periodo de tiempo transcurrido desde que se introdujo la sustancia en el mercado.

Hasta ahora no se han notificado casos de tráfico ilícito o de diversión de brotizolam. Ahora bien, cabe sospechar que pueda ser objeto de uso indebido a juzgar por la notificación de un caso no especificado de infracción de un reglamento farmacéutico nacional, de un incidente de robo de esa sustancia y de una tentativa de suicidio.

3.1.5 *Utilidad terapéutica*

El brotizolam puede adquirirse actualmente en 15 países y se expende en forma de comprimidos de 0,125 y 0,25 mg para el tratamiento de las perturbaciones del sueño.

3.1.6 *Recomendación*

Basándose en los datos disponibles sobre su perfil farmacológico, su potencial de dependencia y su uso indebido real, el Comité estimó que era moderada la probabilidad de uso indebido del brotizolam y clasificó entre moderada y elevada su utilidad terapéutica. Los problemas sociales y de salud pública relacionados actualmente con

su uso son escasos. Puesto que en 1990 durante la 27^a reunión del Comité de Expertos está previsto llevar a cabo un examen intensivo de las 33 benzodiazepinas ya incluidas en las listas, y por no haber pruebas claras de uso indebido o de problemas sociales y de salud pública asociados con la sustancia, el Comité no pudo llegar a una decisión firme relativa a la inclusión del brotizolam en las listas. Recomendó por tanto que la decisión se demorara hasta la 27^a reunión del Comité de Expertos, en la cual podría examinarse el brotizolam junto con las 33 benzodiazepinas actualmente objeto de fiscalización y ya incluidas en su plan de trabajo.

3.2 Etizolam

3.2.1 Identificación de la sustancia

El etizolam (DCI, CAS 40054-69-1) químicamente 4-(*o*-clorofenil)-2-etil-9-metil-6*H*-tieno[3,2-*f*]-s-triazolo-[4,3-*a*] [1,4] diazepina, se conoce también como Depas, Y-7131 y AHR-3219. No hay posibilidad de estereoisómeros.

3.2.2 Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central

El etizolam es una benzodiazepina que presenta la gama completa de efectos depresores del sistema nervioso central propios de este grupo de compuestos, como efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos, miorelajantes, etc. A diferencia del diazepam, bloquea como la imipramina la incorporación de norepinefrina. En los experimentos con animales, el etizolam se muestra de seis a diez veces más potente que el diazepam en la mayor parte de sus efectos farmacológicos. Por otra parte, los estudios clínicos indican que es aproximadamente diez veces más potente que el diazepam en sus efectos hipnóticos. Se disuelve libremente en cloroformo pero es prácticamente insoluble en agua, y tiene una semivida de eliminación de más de 6-16 horas en el hombre.

3.2.3 Potencial de dependencia

En estudios realizados en el animal se ha demostrado que el etizolam ejerce una acción de refuerzo. En los estudios de dependencia física realizados en animales, y utilizado en sustitución del barbital,

produjo síntomas de privación similares a los observados con los barbitúricos. En estudios de discriminación de drogas realizados en el mono se observó que tiene efectos similares al pentobarbital.

En observaciones clínicas de dependencia física, se ha notificado un caso de manifestaciones leves de privación.

3.2.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido)*

Por el momento no existen pruebas directas de uso indebido real del etizolam. El Comité hizo hincapié en la distribución relativamente limitada de la sustancia y en el corto periodo de tiempo transcurrido desde que se introdujo en el mercado.

Hasta ahora no se han notificado casos de tráfico ilícito, producción o diversión de etizolam. Se han notificado tres casos de tentativa de suicidio en pacientes.

3.2.5 *Utilidad terapéutica*

Hoy en día el etizolam se usa en el Japón, donde está comercializado en forma de comprimidos de 0,5 y 1,0 mg para el tratamiento de estados de ansiedad y de algunas formas de perturbación del sueño.

3.2.6 *Recomendación*

Basándose en los datos disponibles sobre su perfil farmacológico y su potencial de dependencia, el Comité estimó que las posibilidades de uso indebido del etizolam son moderadas y clasificó su utilidad terapéutica entre moderada y alta. Actualmente son escasos los problemas sociales y de salud pública asociados al uso del etizolam. Como está previsto llevar a cabo en 1990, durante la 27ª reunión del Comité, un examen detenido de las 33 benzodiazepinas ya incluidas en las listas, y por falta de pruebas claras de uso indebido y de problemas sociales y de salud pública asociados a la sustancia, el Comité no pudo llegar a una decisión firme relativa a la inclusión del etizolam en las listas. Recomendó, pues, que la decisión se aplazase hasta la 27ª reunión del Comité de Expertos, en la que se examinará el etizolam junto con las 33 benzodiazepinas actualmente fiscalizadas y ya incluidas en su plan de trabajo.

3.3 Midazolam

3.3.1 Identificación de la sustancia

El midazolam (DCI, CAS 59467-70-8), químicamente 8-cloro-6-(*o*-fluorofenil)-1-metil-4*H*-imidazo [1,5-*a*] [1,4]-benzodiazepina, se conoce también como Dormicum, Dormoniol, Hipnovel, Versed, Dormonid y Flormidal. No hay posibilidad de estereoisómeros.

3.3.2 Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.

El midazolam es una benzodiazepina que presenta la gama completa de efectos depresores del sistema nervioso central propios de este grupo de compuestos, es decir, efectos ansiolíticos, anticonvulsivos, sedantes-hipnóticos, miorelajantes, etc. En los experimentos en el animal, el midazolam es tan eficaz como el diazepam en la mayor parte de sus efectos farmacológicos, pero su efecto se inicia antes y es más breve. Los estudios clínicos indican que es más potente en sus efectos sedantes-hipnóticos que diazepam. El midazolam no es hidrosoluble, pero sus sales son solubles. Tiene una semivida de eliminación de unas 2-2,5 horas en el hombre. El uso terapéutico del midazolam, particularmente en dosis elevadas o en personas de edad, puede provocar trastornos cardiopulmonares.

3.3.3 Potencial de dependencia

En el animal se ha demostrado que el midazolam ejerce una acción de refuerzo. En los estudios de dependencia física, el midazolam, utilizado en sustitución del fenobarbital, produjo en los animales síntomas de privación similares a los causados por los barbitúricos.

3.3.4 Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido)

En varios países se ha observado uso indebido, indicios de tráfico ilícito y casos de desviación. El Comité tomó nota de que se han notificado trastornos cardiopulmonares graves y de algunas defunciones.

3.3.5 *Utilidad terapéutica*

Actualmente puede adquirirse en 33 países por lo menos. El midazolam está comercializado en forma de comprimidos contra las perturbaciones del sueño y como preparación parenteral coadyuvante de la anestesia.

3.3.6 *Recomendación*

Basándose en los datos disponibles sobre el perfil farmacológico, el potencial de dependencia y el uso indebido real del midazolam, el Comité estimó que las probabilidades de uso indebido de esta sustancia son limitadas y clasificó su utilidad terapéutica entre moderada y elevada.

Actualmente existen algunos problemas sociales y de salud pública asociados al uso del midazolam. Como en el caso de todos los agonistas de las benzodiazapinas estudiados hasta la fecha, cabe inferir de los estudios preclínicos que el midazolam es capaz de producir un estado de dependencia en sujetos humanos similar al observado con el diazepam. Además, el Comité observó que la disponibilidad de la sustancia en forma inyectable aumenta las probabilidades de uso indebido. Así, el Comité consideró que el midazolam puede ser objeto de uso indebido hasta el punto de constituir un problema social y sanitario que justifique la fiscalización internacional de la sustancia. De acuerdo con esta evaluación, el Comité recomendó que se incluyera este fármaco en la Lista IV del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

3.4 **Quazepam**

3.4.1 *Identificación de la sustancia*

El quazepam (DCI, CAS 36735-22-5), químicamente 7-cloro-5-(*o*-fluorofenil)-1, 3-dihidro-1-(2,2,2-trifluoroetil)-2*H*-1,4-benzodiazepina-2-tiona, se conoce también como Oniria, Quazium, Selepam, Prosedar, Dormalin y Temodol. No hay posibilidad de estereoisómeros.

3.4.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central*

El quazepam es una benzodiazepina que presenta la gama completa de efectos depresores del sistema nervioso central propios de este grupo de compuestos: efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes, sedantes-hipnóticos, miorrelajantes, etc. En el animal de experimentación, el quazepam es tan eficaz como el diazepam respecto a la mayor parte de sus efectos farmacológicos. Los estudios clínicos indican que los efectos hipnóticos del quazepam son aproximadamente equivalentes a los del flurazepam. El quazepam es soluble en cloruro de metileno y en hexano, pero insoluble en agua. En el hombre tiene una semivida de eliminación de unas 40 horas. Los casos de sobredosis notificados sugieren una similitud cualitativa con el diazepam.

3.4.3 *Potencial de dependencia*

En el animal se ha demostrado que el quazepam ejerce una acción de refuerzo. En los estudios de dependencia física, el quazepam, utilizado en sustitución del barbital, produce en los animales síntomas de privación similares a los de los barbitúricos. Los estudios de discriminación de drogas en el mono indican que el quazepam tiene efectos similares a los del pentobarbital. No se dispone de estudios sobre el potencial de dependencia en el hombre.

3.4.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido)*

Por el momento no existen pruebas directas de uso indebido real o de tráfico ilícito, desviaciones o fabricación clandestina de quazepam. El Comité hizo hincapié en el tiempo relativamente corto transcurrido desde la introducción de la sustancia en el mercado.

3.4.5 *Utilidad terapéutica*

Actualmente el quazepam puede adquirirse en nueve países en forma de comprimidos de 15 mg para el tratamiento de las perturbaciones del sueño.

3.4.6 *Recomendación*

Basándose en los datos disponibles sobre su perfil farmacológico y su potencial de dependencia, el Comité estimó que las probabili-

dades de uso indebido del quazepam son moderadas y clasificó su utilidad terapéutica entre moderada y alta. Actualmente no se tiene noticia de problemas sociales o sanitarios asociados al uso del quazepam. Como está previsto llevar a cabo en 1990, durante la 27ª reunión del Comité de Expertos, un examen intensivo de las 33 benzodiazepinas ya incluidas en las listas, y por falta de pruebas claras de uso indebido y de problemas sociales y sanitarios asociados a esta sustancia, el Comité no pudo llegar a una decisión firme relativa a la inclusión del quazepam en las listas. Recomendó, pues, se aplazase la decisión hasta la 27ª reunión del Comité de Expertos en la que se examinará el quazepam junto con las 33 benzodiazepinas sometidas a fiscalización que figuran en su programa de trabajo.

4. ANALOGOS DE SUSTANCIAS SOMETIDAS A FISCALIZACION (DROGAS DE DISEÑO)

4.1 Análogos del fentanilo

Conviene tener en cuenta que los compuestos descritos en esta sección son químicamente muy semejantes a algunas sustancias ya incluidas en las Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961, modificada por el Protocolo de 1972. Estas «drogas de diseño» representan un problema de salud pública internacional que puede ser grave por la relativa facilidad con que se sintetizan y, en algunos casos, su extrema potencia, lo que las hace sumamente eficaces en dosis muy reducidas.

4.1.1 Alfa-metiltiofentanilo

4.1.1.1 *Identificación de la sustancia.* El *alfa-metiltiofentanilo*¹ (CAS 103963-66-2), químicamente N-[1-[1-metil-2-(2-tienil)etil]-4-piperidil]propionanilida, se conoce también como NIH 10538 y MCV 4583. Existe un centro quiral en la molécula, de modo que son posibles dos estereoisómeros y un racemato.

4.1.1.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* El *alfa-metiltiofentanilo* se ha clasificado farmacológicamente como un agonista relativamente selectivo de receptores de opiáceos de tipo mu con un perfil similar al del fentanilo.

¹ En las denominaciones compuestas de los fármacos, formadas por prefijos químicos y DCI, ésta aparece en cursiva.

Su potencia analgésica en los roedores es por lo menos equivalente a la del fentanilo y de 450 a 600 veces mayor que la de la morfina. Su efecto analgésico es rápido pero de mayor duración que el del fentanilo.

4.1.1.3 *Potencial de dependencia.* El *alfa*-metiltiofentanilo sustituye completamente a la morfina en el mono morfino dependiente privado del fármaco. La sustancia es unas cien veces más potente que la morfina a este respecto.

No se han hecho estudios en el hombre sobre la capacidad del *alfa*-metiltiofentanilo para inducir dependencia.

4.1.1.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* El *alfa*-metiltiofentanilo es uno de los análogos del fentanilo que han aparecido en el tráfico clandestino de drogas desde finales de 1979. El *alfa*-metiltiofentanilo ha sido identificado en decomisos de drogas por una laboratorio de la Drug Enforcement Administration de los Estados Unidos y se ha demostrado que existe fabricación clandestina.

4.1.1.5 *Utilidad terapéutica.* De momento, el *alfa*-metiltiofentanilo no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

4.1.1.6 *Recomendación.* El Comité encontró que existían suficientes pruebas de que el *alfa*-metiltiofentanilo puede ser objeto del mismo uso indebido que los fármacos incluidos en la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961, y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972, y que produce efectos nocivos semejantes a los de esas sustancias. El Comité estimó que las probabilidades de uso indebido de la sustancia eran elevadas. También se consideró que eran de suma gravedad los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso del fármaco, cuya utilidad terapéutica se desconoce. Por tanto, el Comité recomendó que se incluyera el *alfa*-metiltiofentanilo en las Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención, modificada por el Protocolo de 1972.

4.1.2. Para-fluorofentanilo

4.1.2.1 *Identificación de la sustancia.* El *para*-fluorofentanilo¹ (CAS 90736-23-5), químicamente 4'-fluoro-*N*-(1-fenetil-4-piperidil) propionanilida, se conoce también por NIH 10022, NIH 10491 y MCV 4323. No hay posibilidad de estereoisómeros.

¹ Véase la nota de la página 15.

4.1.2.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* El *para-fluorofentanilo* se ha clasificado farmacológicamente como un agonista relativamente selectivo de receptores de opiáceos de tipo mu con un perfil similar al del fentanilo. Se calcula que su potencia analgésica en los roedores es unas 100 veces mayor que la de la morfina.

4.1.2.3 *Potencial de dependencia.* El *para-fluorofentanilo* sustituye completamente a la morfina en el mono morfíno dependiente privado de aquélla. La sustancia es unas 50-75 veces más potente que la morfina en este aspecto. No se dispone de estudios en el hombre relativos al potencial de dependencia del *para-fluorofentanilo*.

4.1.2.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* El *para-fluorofentanilo* es uno de los análogos del fentanilo que han aparecido en el tráfico ilícito de drogas desde finales de 1979. El *para-fluorofentanilo* ha sido identificado por un laboratorio de la Drug Enforcement Administration de los Estados Unidos en decomisos de drogas y se ha demostrado que existe fabricación clandestina.

4.1.2.5 *Utilidad terapéutica.* De momento, el *para-fluorofentanilo* no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

4.1.2.6 *Recomendación.* El Comité consideró que había suficientes pruebas de que el *para-fluorofentanilo* puede ser objeto del mismo uso indebido que los fármacos incluidos en la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972, y produce efectos nocivos semejantes a los de esas sustancias. El Comité estimó que eran elevadas las probabilidades de uso indebido de la sustancia. También se consideró que era elevada la gravedad de los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso de la sustancia, cuya utilidad terapéutica se desconoce. Por tanto, el Comité recomendó que se incluyera el *para-fluorofentanilo* en la Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972.

4.1.3 *Beta-hidroxifentanilo*

4.1.3.1 *Identificación de la sustancia.* El *beta-hidroxifentanilo*¹ (CAS 78995-10-5), químicamente *N*-[1-(*beta*-hidroxifenetil)-4-piperidil] propionanilida, se conoce también por NIH 10506 y MCV 4568.

¹ Véase la nota de la página 15.

Existe un centro quiral en la molécula, de modo que hay posibilidad de dos estereoisómeros y un racemato.

4.1.3.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* El *beta*-hidroxifentanilo se ha clasificado farmacológicamente como un agonista relativamente selectivo de receptores de opiáceos de tipo mu con un perfil semejante al del fentanilo. Se estima que su potencia analgésica en los roedores es unas 50 veces mayor que la de la morfina. En el mono rhesus, el *beta*-hidroxifentanilo actúa rápidamente y su acción es más breve (120-150 minutos) que la de la morfina.

4.1.3.3. *Potencial de dependencia.* El *beta*-hidroxifentanilo sustituye completamente a la morfina en el mono morfino dependiente privado de ésta. La sustancia es unas 50 veces más potente que la morfina a este respecto. No se dispone de estudios en el hombre relativos al potencial de dependencia del *beta*-hidroxifentanilo.

4.1.3.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* El *beta*-hidroxifentanilo es uno de los análogos del fentanilo que han aparecido en el tráfico ilícito de drogas desde finales de 1979. El *beta*-hidroxifentanilo ha sido identificado por un laboratorio de la Drug Enforcement Administration de los Estados Unidos en decomisos de drogas y se ha demostrado que existe fabricación clandestina.

4.1.3.5. *Utilidad terapéutica.* De momento, el *beta*-hidroxifentanilo no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

4.1.3.6. *Recomendación.* El Comité consideró que había suficientes pruebas de que el *beta*-hidroxifentanilo puede ser objeto del mismo uso indebido que las sustancias incluidas en la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972, y produce efectos nocivos semejantes a los observados con esas sustancias. El Comité estimó que eran elevadas las probabilidades de uso indebido de la sustancia. También se consideró que era elevada la gravedad de los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso de la sustancia, cuya utilidad terapéutica se desconoce. Por lo tanto, el Comité recomendó la inclusión del *beta*-hidroxifentanilo en las Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972.

4.1.4 Beta-hidroxi-3-metilfentanilo

4.1.4.1 *Identificación de la sustancia.* El *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo¹ (CAS 78995-14-9), químicamente *N*-[1-*beta*-hidroxifenetil]-3-metil-4-piperidil] propionanilida, se conoce también por ohmefentanilo, F 7302, NIF 10551 y OMF. La molécula tiene tres centros quirales y hay posibilidad de ocho estereoisómeros y cuatro pares de rematatos.

4.1.4.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* El *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo se ha clasificado como un agonista relativamente selectivo de receptores de opiáceos de tipo mu con un perfil similar al del fentanilo. Se calcula que su potencia analgésica en los roedores es de 25 000 veces mayor que la de la morfina. El fármaco es de acción rápida y su efecto se prolonga durante unos 90 minutos. Al igual que otros opiáceos de tipo mu, el *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo deprime la respiración pero en menor grado que el fentanilo. La depresión respiratoria es nalorfinorreversible.

4.1.4.3 *Potencial de dependencia.* El *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo sustituye completamente a la morfina en el mono morfíno dependiente privado de aquélla. La sustancia es 25 000 veces más potente que la morfina a este respecto. No se dispone de estudios efectuados en el hombre relativos al potencial de dependencia del *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo.

4.1.4.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* El *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo es uno de los análogos del fentanilo que han aparecido en el tráfico ilícito de drogas desde finales de 1979. La sustancia ha sido identificada en decomisos de drogas por un laboratorio de la Drug Enforcement Administration de los Estados Unidos y se ha demostrado que existe fabricación clandestina.

4.1.4.5 *Utilidad terapéutica.* De momento, el *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo carece de utilidad terapéutica conocida.

4.1.4.6 *Recomendación.* El Comité encontró que había suficientes pruebas de que el *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo puede ser objeto del mismo uso indebido que los fármacos incluidos en la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972, y que produce

¹ Véase la nota de la página 15.

efectos nocivos semejantes a los de esas sustancias. El Comité estimó que eran elevadas las probabilidades de uso indebido de la sustancia. También se consideró que era extrema la gravedad de los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso de la sustancia, cuya utilidad terapéutica se desconoce. Por lo tanto, el Comité recomendó que se incluyera el *beta*-hidroxi-3-metilfentanilo en las Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972.

4.1.5 Tiofentalino

4.1.5.1 *Identificación de la sustancia.* El tiofentanilo¹ (CAS 1165-22-6), químicamente *N*-[1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil] propionanilida, también se conoce por NIH 10505 y MCV 4567. No hay posibilidad de estereoisómeros.

4.1.5.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* El tiofentanilo se ha clasificado farmacológicamente como un agonista relativamente selectivo de receptores de opiáceos de tipo mu con un perfil similar al del fentanilo. Se calcula que su potencia analgésica en los roedores es de 60 a 100 veces mayor que la de la morfina.

4.1.5.3 *Potencial de dependencia.* El tiofentanilo sustituye completamente a la morfina en el mono morfino dependiente privado de aquélla. La sustancia es unas 60 veces más potente que la morfina a este respecto. No se dispone de estudios efectuados en el hombre sobre el potencial de dependencia del tiofentanilo.

4.1.5.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* El tiofentanilo es uno de los análogos del fentanilo que han aparecido en el tráfico ilícito de drogas desde finales de 1979. Ha sido identificado en decomisos de drogas por un laboratorio de la Drug Enforcement Administration de los Estados Unidos y se ha demostrado que existe fabricación clandestina.

4.1.5.5 *Utilidad terapéutica.* De momento, el tiofentanilo no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

4.1.5.6 *Recomendación.* El Comité encontró que había suficientes pruebas de que el tiofentanilo puede ser objeto del mismo uso indebido que las sustancias de la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por

¹ Véase la nota de la página 15.

el Protocolo de 1972, y que produce efectos nocivos semejantes a los de aquellas sustancias. El Comité estimó que eran altas las probabilidades de uso indebido de la sustancia. También se consideró que era sumamente elevada la gravedad de los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso de la sustancia, cuya utilidad terapéutica se desconoce. Por tanto, el Comité recomendó que se incluyera el *tiofentanilo* en las Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972.

4.1.6 3-Metiltiofentanilo

4.1.6.1 *Identificación de la sustancia.* El 3-metiltiofentanilo¹ (CAS 86052-04-2), químicamente *N*[3-metil-1-[2-(2-tienil)etil]-4-piperidil]-propionanilida, se conoce también por NIH 10546 y MCV 4591. Existen dos átomos de carbono asimétricos en la molécula de modo que hay posibilidad de cuatro estereoisómeros y dos racematos.

4.1.6.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* Sólo se ha examinado el perfil farmacológico de uno de los dos racematos del 3-metiltiofentanilo ((±)-*cis*-3-metiltiofentanilo). Este racemato se comporta como un agonista relativamente selectivo de receptores de opiáceos de tipo μ . En pruebas de analgesia en roedores la sustancia es una 1000 veces más potente que la morfina.

4.1.6.3 *Potencial de dependencia.* El 3-metiltiofentanilo sustituye completamente a la morfina en el mono morfinodependiente privado de aquélla. La sustancia es unas 1000 veces más potente que la morfina a este respecto. No se dispone de estudios en el hombre sobre el potencial de dependencia del 3-metiltiofentanilo.

4.1.6.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* El 3-metiltiofentanilo es uno de los análogos del fentanilo que han aparecido en el tráfico ilícito de drogas desde finales de 1979. Ha sido identificado en decomisos de drogas por un laboratorio de la Drug Enforcement Administration de los Estados Unidos y se ha demostrado que existe fabricación clandestina.

4.1.6.5 *Utilidad terapéutica.* De momento, el 3-metiltiofentanilo no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

¹ Véase la nota de la página 15.

4.1.6.6 *Recomendación.* El Comité encontró que había suficientes pruebas de que el 3-metiltiofentanilo puede ser objeto del mismo uso indebido que las sustancias incluidas en la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972 y que tiene efectos nocivos semejantes a los de esas sustancias. El Comité estimó que son elevadas las posibilidades de uso indebido de la sustancia. También se consideró que era sumamente elevada la gravedad de los problemas sociales y de la salud pública asociados con el uso indebido de la sustancia, cuya utilidad terapéutica se desconoce. Por tanto, el Comité recomendó que se incluyera el 3-metiltiofentanilo en las Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 y de esa misma Convención modificada por el Protocolo de 1972.

4.2 Análogos de la tenamfetamina (MDA)

4.2.1 *N*-hidroxitenamfetamina

4.2.1.1 *Identificación de la sustancia.* La (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina¹ (CAS 74698-47-8), químicamente *N*-[alfa-metil-3,4-(metilendioxi)fenetil] hidroxilamina, se conoce también por *N*-hidroxi MDA, 3,4-metilendioxi-*N*-hidroxianfetamina, *N*-hidroxi-3,4-metilendioxianfetamina, *N*-OH-MDA, *N*-hidroxi-3,4-metilendioxifenil-isopropilamina y 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-hidroxiaminopropano. Existe un átomo de carbono asimétrico en la molécula de modo que hay posibilidad de dos estereoisómeros y un racemato.

4.2.1.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* En estudios efectuados en roedores, se demostró que la (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina es un estimulante psicomotor. En estudios de discriminación de fármacos realizados en la rata, la sustancia no era generalizable ni en *d*-anfetamina ni en (\pm)-1-(2,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-aminopropano (DOM). En seres humanos, se ha informado de que tiene actividad psicomimética cuando se administran dosis relativamente elevadas.

4.2.1.3 *Potencial de dependencia.* En estudios de autoadministración realizados en el mandril, se observó que la (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina tenía efectos de refuerzo. La sustancia inducía una pau-

¹ Véase la nota de la página 15.

ta de ingestión similar a la de la anfetamina. El mismo laboratorio comunicó previamente que los mandriles se autoadministraban (\pm)-*N*-metil-*alfa*-metil-3,4-(metilendioxi)fenetilamina (MDMA) en un experimento semejante.

4.2.1.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido)*. No se dispone de datos sobre uso indebido real. La (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina se ha identificado en el tráfico ilícito tanto en los Estados Unidos como en Europa. Se ha comunicado que existe fabricación clandestina.

4.2.1.5 *Utilidad terapéutica*. La (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

4.2.1.6 *Recomendación*. Basándose en la información disponible acerca de su perfil farmacológico, su potencial de dependencia y su uso indebido real, el Comité estimó que las posibilidades de uso indebido de la (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina eran limitadas. También consideró que hoy en día es escasa la gravedad de los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso de la sustancia, que carece de utilidad terapéutica conocida.

El Comité consideró que había suficientes pruebas de que la (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina es susceptible de uso indebido hasta el punto de que puede constituir un problema social y de salud pública que justifique su fiscalización internacional.

En vista de esta evaluación, el Comité recomendó que se incluyera la (\pm)-*N*-hidroxitenamfetamina en la Lista I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

4.2.2 *N*-etiltenamfetamina (MDE)

4.2.2.1 *Identificación de la sustancia*. La (\pm)-*N*-etiltenamfetamina¹ (MDE) (CAS 14089-52-2), químicamente *N*-etil-*alfa*-metil-3,4-(metilendioxi) fenetilamina se conoce también como *N*-etil MDA, 3,4-metilendioxi-*N*-etilanfetamina, *N*-etil-3,4-metilendioxianfetamina, Eve, MDEA, *N*-etil-3,4-metilendioxifenilisopropilamina, 1-(3,4-metilendioxifenil)-2-etilaminopropano y 3,4-metilendioxi-etanfetamina. Existe un átomo de carbono quiral de modo que hay posibilidad de dos estereoisómeros y un racemato.

4.2.2.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central*. La (\pm)-*N*-etiltenamfetamina¹ tiene propiedades de estimulación psicomotora en los roedores y es neurotóxica

¹ Véase la nota de la página 15.

a consecuencia de sus efectos nocivos en los sistemas serotoninérgicos del cerebro. En estudios de discriminación en la rata, la (\pm)-*N*-etiltenamfetamina se generaliza en MDMA pero no en *d*-anfetamina ni en DOM. Se han observado efectos psicomiméticos en el hombre. Así, la (\pm)-*N*-etiltenamfetamina tiene un perfil farmacológico similar al de la MDMA.

4.2.2.3 *Potencial de dependencia.* En un estudio de autoadministración en el mandril, se observó que la (\pm)-*N*-etiltenamfetamina tiene efectos de refuerzo. No existen estudios sobre su potencial de dependencia en el ser humano.

4.2.2.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* La Red de Alerta sobre Uso Indebido de Drogas (EE.UU.), conocida por su sigla inglesa DAWN, ha notificado el uso indebido de esta sustancia y se han comunicado dos defunciones en las que se detectó la (\pm)-*N*-etiltenamfetamina en los tumores orgánicos, junto con otros fármacos. La sustancia se ha identificado en decomisos de drogas en los Estados Unidos, el Canadá y la República Federal de Alemania. Se ha demostrado que existe fabricación clandestina. Existen pruebas de que la (\pm)-*N*-etiltenamfetamina puede suponer un riesgo significativo para la salud pública a causa de su neurotoxicidad.

4.2.2.5 *Utilidad terapéutica.* La (\pm)-*N*-etiltenamfetamina no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

4.2.2.6 *Recomendaciones.* Basándose en la información disponible relativa a su perfil farmacológico, su potencial de dependencia y su uso indebido real, el Comité estimó que las probabilidades de uso indebido de la (\pm)-*N*-etiltenamfetamina eran limitadas. Se consideró que era extrema la gravedad de los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso de la sustancia, cuya utilidad terapéutica se desconoce.

De acuerdo con esta evaluación, el Comité recomendó que se incluyera la (\pm)-*N*-etiltenamfetamina en la Lista I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

4.3 Análogo del aminorex

4.3.1 4-metilaminorex

4.3.1.1 *Identificación de la sustancia.* El 4-metilaminorex¹ (CAS 3568-94-3), químicamente 2-amino-4-metil-5-fenil-2-oxazolina, co-

¹ Véase la nota de la página 15.

nocido también por McN-822, euforia, U4Euh, ICE, *d,l-cis*-2-amino-4-metil-5-fenil-2-oxazolona, *d,l-eritro*-2-amino-4-metil-5-fenil-2-oxazolona, (\pm)-*cis*-2-amino-4-metil-5-fenil-2-oxazolona y (\pm)-*eritro*-2-amino-4-metil-5-fenil-2-oxazolona. Tiene dos átomos de carbono quirales de modo que hay posibilidad de cuatro esteroisómeros y dos racematos.

4.3.1.2 *Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central.* El 4-metilaminorex (racemato *cis*) es un potente estimulante psicomotor. Sus efectos son similares a los producidos por la anfetamina. Estimula la actividad espontánea en el ratón, tiene efectos estimulantes simpatomiméticos y centrales en el perro y se generaliza en *d*-anfetamina en los estudios de discriminación efectuados en la rata. Tiene aproximadamente la mitad de potencia que la *d*-anfetamina y produce menos estimulación.

4.3.1.3 *Potencial de dependencia.* En estudios de autoadministración realizados en el mono rhesus, el 4-metilaminorex (racemato *cis*) tiene una potente acción de refuerzo. Todos los animales se autoadministraron la sustancia con frecuencias comparables a las de la cocaína. No se dispone de estudios en el hombre relativos a la posibilidad de causar dependencia del 4-metilaminorex (racemato *cis*).

4.3.1.4 *Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido).* No se dispone de datos epidemiológicos sobre uso indebido real, aunque se han notificado algunos casos esporádicos. Se ha notificado una defunción con niveles significativos de 4-metilaminorex (racemato *cis*) y diazepam en la sangre. Existen pruebas de tráfico ilegal en los Estados Unidos y se ha demostrado que existe fabricación clandestina.

4.3.1.5 *Utilidad terapéutica.* El 4-metilaminorex (racemato *cis*) no tiene ninguna utilidad terapéutica conocida.

4.3.1.6 *Recomendación.* Basándose en los datos disponibles sobre su perfil farmacológico, su potencial de dependencia y las pruebas de uso indebido real, el Comité clasificó entre moderadas y altas las probabilidades de uso indebido del 4-metilaminorex (racemato *cis*). También se consideró que era moderada la gravedad de los problemas sociales y de salud pública asociados con el uso de la sustancia y que ésta no tiene utilidad terapéutica.

El Comité encontró que había suficientes pruebas de que se está haciendo uso indebido del 4-metilaminorex, o de que es probable que se haga hasta el punto de que pudiera constituir un problema social y de salud pública que justificase su fiscalización internacional.

De acuerdo con esta evaluación, el Comité recomendó que se incluyera el 4-metil *aminorex* (racemato *cis*) en la Lista I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971.

5. DRONABINOL

El 1 de diciembre de 1987, el Gobierno de los Estados Unidos de América, de conformidad con el párrafo 1 del Artículo 2 del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, envió al Secretario General de las Naciones Unidas una notificación en la que le pedía que se transfiriera el *delta-9-tetrahidrocannabinol* (*delta-9-THC*) de la Lista I del Convenio a la Lista II (8). El Secretario General de las Naciones Unidas, en una nota verbal (8), pidió al Director General de la OMS que formulara una recomendación.

El término genérico *delta-9-THC* utilizado en el Convenio se refiere a dos racematos y cuatro estereoisómeros. No obstante, los datos presentados por los Estados Unidos de América junto con su notificación y el material presentado en la Revisión Crítica se refieren a una sola variante estereoquímica del *delta-9-THC*, el dronabinol. Puesto que existen escasos datos sobre los racematos u otros estereoisómeros y la preparación farmacéutica comercializada en los Estados Unidos no contiene más que esta variante estereoquímica, el Comité de Expertos sólo examinó el dronabinol. Las siguientes recomendaciones se refieren solamente a esta sustancia en particular.

5.1 Identificación de la sustancia

El dronabinol (CAS 1972-08-3), químicamente (6a*R*, 10a*R*)-6a, 7, 8, 10a-tetrahidro-6, 6, 9-trimetil-3-pentil-6*H*-dibenzo[*b,d*]-piran-1-ol, se conoce también por (6a*R-trans*)-6a, 7, 8, 10a-tetrahidro-6, 6, 9-trimetil-3-pentil-6*H*-dibenzo [*b,d*]-piran-1-ol, (-)-*trans-delta-9-THC*, (-)-*trans-delta-1-tetrahidrocannabinol*, y (-)-*trans-delta-1-THC*. Se conocen dos nombres comerciales: Marinol y Deltanyne.

Pueden existir dos racematos y cuatro variantes estereoquímicas de la sustancia primaria, *delta-9-tetrahidrocannabinol*. Sin embargo, la revisión y la recomendación siguientes sólo se aplican al (-)-*trans-delta-9-tetrahidrocannabinol*, por ejemplo el dronabinol.

5.2 Similitud con sustancias ya conocidas y efectos sobre el sistema nervioso central

El dronabinol es idéntico al principio activo más importante del cannabis y de la resina de cannabis, que figuran en las Listas I y IV de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961. Figura en la Lista I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971. Produce efectos complejos en el sistema nervioso central: en pequeñas dosis, estimulación, seguida de sedación, y en dosis elevadas, efectos alucinógenos. Los efectos no terapéuticos del dronabinol pueden considerarse esencialmente idénticos a los de la marihuana y otros cannabinoides con actividad central. Produce decrementos significativos en diversos índices del rendimiento, inclusive la actividad psicomotora.

5.3 Potencial de dependencia

Se han efectuado varios estudios en animales pero la mayor parte de ellos, salvo uno realizado en el mono, no han permitido demostrar la existencia de efectos de refuerzo en el dronabinol. En estudios en el hombre se ha visto que los efectos subjetivos consistían en euforia moderada. Con dosis elevadas de dronabinol, administradas crónicamente durante largo tiempo, se produce aparentemente un estado de dependencia física en la rata. La privación de dronabinol provoca una alteración del comportamiento operativo en los monos a los que se había administrado la droga con los alimentos; esa alteración no aparece hasta el segundo día de la privación y a menudo dura más de una semana. La alteración del comportamiento puede invertirse volviendo a administrar la droga. Cuando se interrumpió abruptamente el dronabinol administrado a dosis elevadas durante diez días o más, los sujetos humanos exhibieron diversos síntomas de un síndrome de privación caracterizado por irritabilidad, insomnio, inquietud, ramalazos de calor, diaforesis, rinorrea, diarrea, hipo y anorexia.

Se ha demostrado que en el hombre se produce tolerancia a los efectos conductuales y cardiovasculares de la sustancia. Los estudios efectuados en animales también han confirmado una notable tolerancia a los efectos conductuales e hipotérmicos.

5.4. Uso indebido real y/o probable (probabilidades de uso indebido)

El dronabinol puede obtenerse para su empleo con fines científicos y médicos muy limitados bajo estrecha supervisión desde hace más de 15 años. En 1986 se comercializó en los Estados Unidos de América el producto farmacéutico en aceite de sésamo para administración oral. Se han notificado varios casos de robo y un caso de «compra ilícita». Se ha notificado un intento de sintetizar clandestinamente la sustancia en el Reino Unido. Los datos de la Red de Alerta sobre Uso Indebido de Drogas mencionan un pequeño número de informes procedentes de servicios de urgencia o de consultas médicas. Aunque el uso indebido real del producto comercializado es muy limitado, el dronabinol presenta una elevada probabilidad de uso indebido, al igual que el cannabis y sus productos, con los consiguientes riesgos sociales y sanitarios.

5.5 Utilidad terapéutica

El dronabinol se está utilizando en los Estados Unidos y se ha autorizado en el Canadá como antiemético en la quimioterapia anticancerosa. Resulta eficaz en algunos casos para aliviar los casos graves de náuseas y vómitos refractarios a los antieméticos corrientes. Puede hacer posible el tratamiento con medicamentos anticancerosos en algunos pacientes que en otro caso los rechazarían. Cuando se aplica en ciertos casos como coadyuvante de la quimioterapia anticancerosa, el dronabinol tiene una utilidad terapéutica entre moderada y alta, pero en otros casos no tiene acción terapéutica alguna. El dronabinol puede dar una incidencia elevada de efectos secundarios transitorios en relación con el sistema nervioso central, según la dosis utilizada.

5.6 Recomendación

Basándose en la información disponible acerca de su perfil farmacológico, su potencial de dependencia y uso indebido real, el Comité estimó que eran elevadas las probabilidades de uso indebido del dronabinol y clasificó entre moderada y alta su utilidad terapéutica cuando se aplica en determinados casos como antiemético coadyuvante de la quimioterapia del cáncer, pero en otros casos lo con-

sideró desprovisto de acción terapéutica. Aunque son pocos los problemas sociales y de salud pública actualmente asociados con el uso terapéutico del dronabinol debe tenerse presente que esta sustancia es el principio activo del cannabis y es capaz de producir los mismos efectos que el material extraído de la planta. Por ello, el Comité consideró que existen probabilidades de que el dronabinol sea objeto de uso indebido hasta el punto de constituir un problema social y sanitario. De acuerdo con esta evaluación, el Comité recomendó que se transfiriera la sustancia de la Lista I del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 a la Lista II.¹

6. RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES GENERALES

1. Al Comité de Expertos se le informó de que a veces no se facilitan ciertos datos esenciales en los documentos que recibe la OMS, la cual emplea el formato propuesto en un documento inédito relativo a la información necesaria para adoptar decisiones sobre fiscalización internacional de sustancias psicoactivas (9). El Comité recomendó por tanto que se mejorase la calidad de los datos, especificando y aclarando mejor los tipos de información que deben recogerse acerca de cada sustancia en relación con lo siguiente:

a) *Solubilidad*. Se trata de un factor importante respecto a la posible desviación de una sustancia con miras a su utilización por vía parenteral. Por este motivo los datos sobre solubilidad son importantes para decidir si una sustancia debe o no someterse a fiscalización.

b) *Farmacología general*. Entre los datos necesarios a este respecto figuraban la comparación de las sustancias del perfil farmacodinámico con los de sustancias prototípicas ya incluidas en las listas, el cociente de potencia basado en la comparación con esas sustancias, y la eficacia de la sustancia medida por su efecto máximo.

c) *Toxicidad*. Muchos de los resultados obtenidos en estudios de inocuidad preclínicos pueden carecer de utilidad para evaluar el alcance de los problemas sociales y de salud pública relacionados con el uso indebido. En cambio, lo que sí se necesita es información so-

¹ Dos miembros del Comité, el Profesor M. Mubbashar y el profesor G. Lagier, discreparon a este respecto por estimar que no debe tomarse ninguna decisión acerca de esa recomendación mientras no se disponga de datos más convincentes sobre la utilidad terapéutica del dronabinol. Además, la recomendación podría ser objeto de falsas interpretaciones y favorecer el uso indebido del cannabis y de sus extractos.

bre la toxicidad aguda y sobre las manifestaciones tóxicas y la toxicidad de órganos en las dosis que se utilizarían en caso de uso indebido de la sustancia.

d) Documentos clínicos. La información sobre los efectos farmacodinámicos en el hombre, las manifestaciones de la sobredosis y la farmacocinética, y especialmente sobre la tasa de aparición y duración de los efectos, es sumamente importante para estimar la posibilidad de uso indebido y el alcance de los posibles problemas de salud pública relacionados con él. Estas observaciones en el hombre son también de particular importancia para dar validez a los datos preclínicos. Cuando se disponga de más datos comparativos sobre sustancias prototípicas, deberán incluirse también en el material suministrado a la OMS.

e) Potencial de dependencia. Los datos sobre el potencial de dependencia en animales y en el hombre son esenciales para evaluar las posibilidades de uso indebido de una sustancia sujeta a examen. Los datos deben comprender las propiedades reforzadoras en los animales y, también si se dispone de información, en el hombre; las propiedades de discriminación de la sustancia en los animales y los efectos subjetivos en voluntarios sanos con o sin antecedentes de uso indebido. También son indispensables las observaciones sobre el síndrome de privación en pacientes y usuarios, junto con el régimen de dosis con el cual se hicieron las observaciones.

f) Epidemiología del uso y el uso indebido. En la evaluación de las posibilidades de uso indebido de una sustancia, la disponibilidad de información sobre cualquier uso indebido real es sumamente importante. Esta información puede constar tanto de pruebas directas e indirectas del uso indebido, y entre ellas los datos de la Red de Alerta sobre Uso Indebido de Drogas, como de datos sobre decomisos, tentativas de suicidio y muertes relacionadas con el uso indebido. El uso criminal también debe tenerse en cuenta cuando se dispone de información sobre este extremo. Estos datos pueden obtenerse no sólo en los estudios epidemiológicos sino también en las notificaciones de casos clínicos de dependencia o uso indebido.

Tal información también es indispensable para estimar la gravedad de los problemas sociales y de salud pública relacionados con el uso indebido. Cuando se dispone de datos epidemiológicos, importa especialmente dar una breve descripción de los métodos utilizados en el estudio, junto con una indicación del tamaño de la población estudiada.

g) *Naturaleza y magnitud de los problemas sociales y de salud pública.* La magnitud de los problemas sociales y sanitarios relacionados con el uso indebido forma parte de la evaluación de la OMS, basada en los datos facilitados por varias organizaciones conexas. Cuando existen efectivamente problemas sociales y de salud pública, a veces es difícil decidir si están asociados al uso indebido o no, por lo que conviene indicar el grado de fiabilidad de la información.

h) *Utilidad terapéutica.* Los datos sobre la utilidad terapéutica facilitados según se requiere para evaluar sustancias psicotrópicas en virtud del Convenio de 1971, son importantes para decidir sobre cada sustancia. En este sentido, no basta con mencionar el número de países en los que la sustancia en estudio se encuentra en el mercado. El suministro de datos comparativos sobre otros productos pertenecientes al mismo grupo terapéutico permitirá evaluar sus ventajas, si las tiene, en relación con éstos.

2. El Comité de Expertos advirtió que la aplicación de orientaciones y criterios de evaluación coherentes, ha puesto de relieve ciertas dificultades para adquirir datos preclínicos sistemáticos y coherentes sobre los estudios en animal, especialmente respecto a ciertas sustancias psicotrópicas que ocasionan importantes problemas sociales y de salud pública. Al Comité se le informó de que para obtener esos datos mediante estudios realizados en sistemas complejos y establecidos de ensayo habría que recabar la participación voluntaria de laboratorios capacitados para los ensayos o hacer que esos laboratorios llevaran a cabo los necesarios estudios por contrato.

El Comité recomendó que la OMS estudiara ambos métodos con objeto de garantizar una evaluación oportuna y coherente de los fármacos problemáticos. A este respecto, se sugirió que la OMS recabase el apoyo de la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas en febrero de 1990, puesto que esta cuestión puede afectar a los futuros procedimientos y decisiones acerca de la inclusión en las listas.

3. El Comité reconoció que, además de evaluar el cociente beneficio/riesgo de las sustancias psicoactivas susceptibles de causar dependencia, también era importante incitar a los médicos, farmacéuticos, enfermeras y agentes de atención primaria de salud a acostumbrarse a utilizar racionalmente esos fármacos. En este contexto, el Comité acogió con satisfacción la reciente publicación por la OMS

de un libro sobre medicamentos psicoactivos y recomendó que se traduzca a más idiomas a fin de garantizar una distribución más amplia. El Comité también recomendó que la OMS siga facilitando asistencia técnica en apoyo de las actividades nacionales en este campo.

4. Si bien recomendó que se incluyera el midazolam en la Lista IV del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, el Comité, en vista de la escasa información existente sobre el uso indebido de brotizolam, etizolam y quazepam, estimó conveniente aplazar la decisión sobre la posible inclusión de estas sustancias en las listas. No obstante, como está previsto examinar las 33 benzodiazepinas ya incluidas en las listas, durante la 27ª reunión del Comité de Expertos en 1990, el Comité recomendó que se incluyera en ese exámen el midazolam junto con el brotizolam, el etizolam y el quazepam.

El Comité tomó nota de que las benzodiazepinas suelen comercializarse primordialmente como ansiolíticos o como hipnóticos. En vista de ciertas diferencias de farmacocinética, metabolismo, etc., el Comité recomendó que, además del diazepam, se eligieran otras benzodiazepinas como referencia (por ejemplo, triazolam, flunitrazepam, etc.) a fin de reflejar las diferencias farmacológicas pertinentes.

5. El Comité de Expertos instó a la OMS y a otros organismos de las Naciones Unidas con responsabilidad en la fiscalización internacional de estupefacientes y sustancias psicotrópicas que ayudasen a las autoridades nacionales en sus esfuerzos por poner en práctica e interpretar las convenciones.

6. El Comité recomendó que la OMS estudie la posibilidad de reunir información sobre la forma en que interpretan actualmente los países en desarrollo la inclusión de sustancias en las listas, y la medida en que ello afecta a la disponibilidad de fenobarbital para el tratamiento médico de los trastornos convulsivos; asimismo, la OMS debería recomendar cómo resolver cualquier dificultad a este respecto en un informe presentado a la Comisión de Estupefacientes.

7. El Comité encomió a la OMS por su actitud positiva ante la Conferencia Internacional sobre Uso Indebido y Tráfico Ilícito de Drogas. El documento presentado en la Organización sobre la lucha contra el uso indebido de sustancias psicoactivas (11) contiene un plan excelente y ambicioso que exigirá la cooperación de numerosos

organismos de las Naciones Unidas, gubernamentales y no gubernamentales. El Comité instó a todos estos órganos a que colaboren en la ejecución de dicho plan.

NOTA DE AGRADECIMIENTO

El Comité de Expertos da las gracias por su valiosa contribución a los siguientes miembros de la Secretaría de la OMS (Ginebra, Suiza): Sr. M. Grant, División de Salud Mental; Sra. Y. Maruyama, Medicina Tradicional, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas; Sr. T. Topping, Oficina del Asesor Jurídico; y Dr. G.M. Weiss, Sustancias Psicotrópicas y Estupefacientes, División de Gestión y Políticas Farmacéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS¹

1. Consejo Ejecutivo, 77ª reunión, Ginebra, 8-17 de enero de 1986: resoluciones y decisiones; anexos. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986, anexo 9 (documento EB77/1986/REC/1).
2. *Programme Planning Working Group: report of the sixth meeting*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1989 (documento inédito DMP/PND/89.3).
3. *Critical review of information on 15 compounds for the 26th Expert Committee on Drug Dependence, Geneva, 17-22 April 1989*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1989 (documento inédito DMP/DND/88.1 Rev.1 y addendum).
4. *Programme Planning Working Group: report of the third meeting*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986 (documento inédito MNH/PAD/86.3).
5. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 741, 1987 (*Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 23° informe*).
6. OMS, Serie de Informes Técnicos N° 761, 1988 (*Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 24° informe*).
7. OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 775, 1989 (*Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia: 25° informe*).
8. Carta de notificación en virtud del párrafo 1 del artículo 2, del Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971, firmada por Otis. R. Bowen, MD, Secretario, Departamento de Salud y Servicios Humanos, fechada el 1 de diciembre de 1987; anexo 1, nota verbal del Secretario General de las Naciones Unidas al Director General de la Organización Mundial de la Salud, 12 de enero de 1988 [DND 421/12 (1-37); DND 411/1(2) WHO]. Puede obtenerse un ejemplar de esta notificación dirigiéndose por escrito a: División de Estupefacientes de las Naciones Unidas, Centro Internacional de Viena, Apartado de Correos 500, A-1400 Viena, Austria.
9. JOLDAL, B. *An outline of the type of information required by WHO for decision making for international control of psychotropic substances*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1986 (documento inédito MNH/PAD/86.9).
10. GHODSE, H. & KHAN, I., ed. *Psychoactive drugs: improving prescribing practices*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1988.
11. *Controlling psychoactive substance abuse. A summary of WHO current and planned work activities undertaken in response to ICDAIT*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1989 (documento inédito MNH/PAD/89.1).

¹ Se dispone de cierto número de ejemplares de documentos inéditos de la OMS con los prefijos «DMP» y «MNH» cuyo envío puede solicitarse a la División de Gestión y Políticas Farmacéuticas, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza.