



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

**OMS, Serie de Informes Técnicos**

**915**

---

# **COMITÉ DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMA CODEPENDENCIA**

---

**33° informe**



**Organización Mundial de la Salud**

**Ginebra 2003**



Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia

**© Organización Mundial de la Salud 2003**

Reservados todos los derechos. Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud se pueden solicitar a Comercialización y Difusión, Organización Mundial de la Salud, 20 Avenue Appia, 1211 Ginebra 27, Suiza (tel.: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@OMS.int](mailto:bookorders@OMS.int)). Las solicitudes de permiso para reproducir o traducir las publicaciones de la OMS — ya sea para su venta o su distribución no comercial — deben remitirse a Publicaciones, a la dirección anterior (fax: +41 22 791 4806; e-mail: [permissions@OMS.int](mailto:permissions@OMS.int)).

Las denominaciones empleadas en este informe 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 sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas de puntos en los mapas representan líneas fronterizas aproximadas, sobre las que puede no existir un total acuerdo.

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 denominaciones de productos patentados en las publicaciones de la OMS llevan letra inicial mayúscula.

La Organización Mundial de la Salud no garantiza que la información contenida en esta publicación sea completa ni correcta y no será tenida por responsable de los perjuicios ocasionados como resultado de su uso.

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

**Typeset in Hong Kong  
Printed in Switzerland**



# Índice

1. Introducción	1
2. Criterios para la inclusión en las listas	1
3. Examen crítico de psicofármacos	4
3.1 Examen crítico	4
3.2 Amfepramona (DCI)	4
3.3 Amineptina (DCI)	6
3.4 Buprenorfina (DCI)	8
3.5 $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol	11
3.6 Tramadol (DCI)	12
4. Examen preliminar de psicofármacos	15
4.1 Ketamina (DCI)	15
4.2 Zaleplón (DCI)	16
4.3 Zopiclona (DCI)	17
4.4 Butorfanol (DCI)	17
4.5 Oripavina	18
4.6 Té de Arabia ( <i>khat</i> )	19
5. Terminología utilizada en la notificación de reacciones farmacológicas adversas relacionadas con el abuso	20
6. Otras cuestiones	21
Agradecimientos	21
Referencias	22
Anexo	
Terminología utilizada en la notificación de reacciones farmacológicas adversas relacionadas con el abuso	24



## Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia

Ginebra, 17–20 de septiembre de 2002

### Miembros

- Profesor Bourin M.S., Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Nantes, Nantes (Francia)
- Profesor Cai Zhiji, Director Honorario, Instituto Nacional de Farmacodependencia, Beijing (República Popular China)
- Dr. De Lima L., MD. Centro Oncológico Anderson, Universidad de Tejas, Houston, TX (EE. UU.)
- Profesor Elmi A.S., Asesor, Centro de Salud Rexdale, Toronto, Ontario (Canadá)
- Dr. Haghghi S., Director Adjunto de Producción, Instituto Pasteur de Irán, Farvardin (República Islámica del Irán)
- Dr. Ombaka E.M.A., Director, Red Farmacéutica Ecuménica, Westlands, Nairobi (Kenia)
- Profesor Schuster C.R., Director, Instituto de Investigación de la Adicción y División de Investigación del Abuso de Sustancias, Universidad Estatal de Wayne, Departamento de Psiquiatría y de Neurociencias de la Conducta, Detroit, MI (EE. UU.) (*Relator*)
- Profesor Suryawati S., Director, Departamento de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Gadjah Mada, Yogyakarta (Indonesia)
- Profesor Suzuki T., Departamento de Toxicología, Facultad de Farmacia, Universidad de Hoshi, Tokio (Japón)
- Profesor Wieniawski W., Comisión de la Farmacopea Polaca, Varsovia (Polonia) (*Presidente*)

### Representantes de otras organizaciones

- Organización Internacional de Asociaciones de Consumidores (CI/IOCU)*  
Sr. Medawar C., Organización Internacional de Asociaciones de Consumidores, Londres (Inglaterra)
- Federación Internacional de la Industria del Medicamento (IFPMA)*  
Dr. Erni W., Federación Internacional de la Industria del Medicamento, Ginebra (Suiza)
- Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE)*  
Dr. Carlini E.L.A., Member, Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, Viena (Austria)
- Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas (UNDCP)*  
Dr. Remberg B., Experto Científico, Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas, Viena (Austria)  
Dr. Tomas-Rossello J., Experto en Tratamiento del Abuso de Drogas, Programa de las Naciones Unidas para la Fiscalización Internacional de Drogas, Viena (Austria)
- Industria Mundial de la Automedicación Responsable (IMAR)*  
Dr. Reinstein J.A., Director-General, Industria Mundial de la Automedicación Responsable, Londres (Inglaterra)



## **Secretaría**

Dr. Edwards R., Director, Centro de Vigilancia de Uppsala, Uppsala, Suecia  
(*Asesor Temporeo*)

Sr. Elliott S., Laboratorio Regional de Toxicología, Fundación del Sistema Nacional de Salud del Hospital de la Ciudad, Birmingham (Inglaterra) (*Asesor Temporeo*)

Dr. Rågo L., Coordinator, Garantía de Seguridad y Calidad: Medicamentos, Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, OMS, Ginebra (Suiza)

Sr. Yoshida T., Científico, Garantía de Seguridad y Calidad: Medicamentos, Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, OMS, Ginebra (Suiza)  
(*Secretario*)



## 1. Introducción

El Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia se reunió en Ginebra del 17 al 20 de septiembre de 2002. Abrió la reunión el Dr. L. Rågo, Coordinador de «Garantía de Seguridad y Calidad: Medicamentos», quien subrayó el importante papel que este Comité ha desempeñado en la implantación de un sistema internacional de fiscalización de drogas basado en los convenios existentes sobre fiscalización de sustancias. La OMS, en su calidad de organismo especializado del sistema de las Naciones Unidas, es responsable de llevar a cabo la evaluación médica y científica de las sustancias que engendran dependencia y elabora recomendaciones para la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas referentes al grado de control internacional que se les ha de aplicar. Habida cuenta de que la OMS tiene la responsabilidad absoluta de esta función, ninguna sustancia se puede fiscalizar internacionalmente sin que haya sido previamente evaluada por la OMS. Al Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia se le encomendó la tarea de evaluar dichas sustancias desde la creación de la OMS en 1948. El Dr. Rågo recalcó la importancia de lograr un equilibrio entre la necesidad de prevenir la diversión de sustancias terapéuticas con riesgo de abuso por medio de controles apropiados, frente a la necesidad de garantizar la disponibilidad de estos fármacos para uso médico.

## 2. Criterios para la inclusión en las listas

A fin de asegurar la coherencia en el proceso de examen, la OMS ha desarrollado un procedimiento formal para examinar las sustancias psicoactivas que producen dependencia. Este procedimiento se ha ido actualizando a medida que surgía la necesidad. El procedimiento de examen actual se realiza de conformidad con las directrices (denominadas en adelante «las Directrices») que fueron adoptadas por el Consejo Ejecutivo de la OMS en el año 2000 (1).

Los criterios para la inclusión en las listas descritos en las Directrices se basan en las disposiciones pertinentes de los tratados internacionales de fiscalización de drogas y de las normas generales adicionales elaboradas por este Comité en reuniones pasadas. En esencia, el criterio aplicado a los estupefacientes es la similitud, en cuestión de abuso y de efectos nocivos, con drogas ya fiscalizadas. Según la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes (denominada en adelante «la Convención de 1961» [2]), el Comité de Expertos, a la hora de decidir si recomendar o no la fiscalización





internacional, primero determina si la sustancia que está siendo examinada ejerce efectos similares a la morfina, la cocaína o el cánnabis o si es capaz de convertirse en una sustancia de la lista que ejerza dichos efectos. En caso afirmativo, el Comité determina a continuación si la sustancia se presta a un abuso semejante y puede producir efectos nocivos parecidos a los de alguna sustancia incluida en las Listas I o II, o confirma si se puede convertir en una sustancia que figure en alguna de estas listas.

No obstante, las Directrices no especifican cuán similar una sustancia ha de ser a la sustancia original para considerarla similar a la morfina, a la cocaína o al cánnabis. La falta de orientación específica al respecto plantea muchas dificultades al Comité cuando la sustancia que se está examinando presenta semejanzas tanto con un estupefaciente como con un psicofármaco, por poner un ejemplo, debido a que, en el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 (3) (denominado en adelante «el Convenio de 1971»), los Criterios de inclusión en las listas también comprenden una regla de similitud. La decisión de si la fiscalización de las sustancias analgésicas y estimulantes debe hacerse con arreglo a la Convención de 1961 o al Convenio de 1971 constituye un gran problema. La mayoría de los analgésicos potentes se fiscalizan de conformidad con la Convención de 1961, pero unos pocos se fiscalizan como psicofármacos con arreglo al Convenio de 1971. De los estimulantes del sistema nervioso central, la cocaína se fiscaliza de acuerdo con la Convención de 1961, mientras que las anfetaminas lo hacen según el Convenio de 1971. Así pues, los criterios para elegir entre ambos convenios son ambiguos en lo que respecta a estas clases de sustancias.

Se aplican dos niveles de Criterios de inclusión a los psicofármacos. En el primer nivel, además de la similitud con las sustancias de las Listas, se considera como criterio opcional el riesgo de dependencia y los efectos psicotrópicos. Al aplicar este criterio, es necesario confirmar que la sustancia en cuestión entraña un riesgo de dependencia y que puede producir «la estimulación o la depresión del sistema nervioso central y traer aparejados alucinaciones y trastornos de la función motora, el pensamiento, la conducta, la percepción y el humor». Este criterio ha permitido la inclusión en las listas de nuevos tipos de psicofármacos generadores de dependencia, que no se parecen a las sustancias ya incluidas en las listas. No obstante, los criterios de inclusión de psicofármacos, a diferencia de los de inclusión de estupefacientes, comprenden una exigencia adicional de «indicios de que la sustancia entraña o puede entrañar un riesgo de abuso, de modo que puede constituir un gran problema social y de salud pública que merece la inclusión de la sustancia bajo fiscalización





internacional». Esta cláusula ha hecho que este Comité desista de proponer controles «preventivos» para los psicofármacos.

Otros detalles de los criterios para la inclusión en las listas en la Convención de 1961 conciernen la inclusión en las listas de:

- Formulaciones de estupefacientes que pueden estar eximidas de ciertas medidas de control, como la necesidad de receta (Lista III);  
y
- Estupefacientes que son particularmente susceptibles de utilizarse de forma abusiva y sustituibles a efectos de uso en medicina (Lista IV).

Son ejemplos de estupefacientes incluidos en estas listas, según la Convención de 1961:

- Lista I* morfina, hidromorfona
- Lista II* codeína, dextropropoxifeno
- Lista III* comprimidos de codeína, que contienen 100 mg/comprimido como máximo, o jarabe para la tos que contienen 2,5 % de codeína como máximo
- Lista IV* heroína, cánnabis

Las Directrices proporcionan asimismo orientación a efectos de elegir la lista apropiada para la inclusión de psicofármacos según el Convenio de 1971, como se explica a continuación:

- Lista I* Sustancias cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo especialmente grave para la salud pública, y cuyo valor terapéutico es muy limitado o nulo.
- Lista II* Sustancias cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo notable para la salud pública, y cuyo valor terapéutico es débil o moderado
- Lista III* Sustancias cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo notable para la salud pública, y cuyo valor terapéutico es moderado o grande
- Lista IV* Sustancias cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo débil, pero significativo para la salud pública, y cuyo valor terapéutico varía entre escaso y grande

En los casos en que los criterios anteriores se apliquen sólo en parte, la recomendación de inclusión en las listas debe hacerse dando mayor importancia al riesgo para la salud pública que a la utilidad terapéutica.

Sin embargo, sólo se harán recomendaciones de inclusión en la Lista I cuando se cumplan todos los criterios anteriores, tanto los



concernientes a la utilidad terapéutica como los relativos al riesgo para la salud pública.

Son ejemplos de psicofármacos incluidos en estas listas, según el Convenio de 1971:

*Lista I* lisérgida (LSD), *N*, $\alpha$ -dimetil-3,4-(metilenedioxi) fenetilamina (MDMA)

*Lista II* anfetaminas, metacualona

*Lista III* amobarbital, flunitrazepam, buprenorfina, pentazocina

*Lista IV* diazepam, amfepramona

Cabe señalar que el orden de las Listas no es equiparable en ambos Convenios. En la Convención de 1961, la Lista IV es la más restrictiva, mientras que en el Convenio de 1971 es la menos restrictiva de todas. Contribuye a crear más confusión el hecho de que los sistemas nacionales de reglamentación utilizan sus propios sistemas de inclusión en las listas.

### 3. Examen crítico de psicofármacos

#### 3.1 Examen crítico

El Comité de Expertos realiza un examen crítico en cualquiera de los casos siguientes: 1) una Parte en la Convención de 1961 o en el Convenio de 1971 ha presentado una notificación relativa a la incorporación de una sustancia en alguna lista; 2) la Comisión de Estupefacientes de las NU ha hecho una petición explícita de que se examine una sustancia; 3) tras el examen preliminar de una sustancia se ha recomendado un examen crítico; 4) se ha señalado a la atención de la OMS información según la cual una sustancia se fabrica clandestinamente, constituye un riesgo especialmente grave para la salud pública y la sociedad y no tiene utilidad terapéutica reconocida en ningún Estado Miembro. Si luego se confirma el uso terapéutico de la sustancia en cuestión en cualquier Estado Miembro en relación con el caso (4), la sustancia se someterá a un examen preliminar.

Las cinco sustancias sujetas a examen crítico en esta reunión se examinaron en la reunión previa del Comité (4), ocasión en la cual se recomendó su examen crítico.

#### 3.2 Amfepramona (DCI)

##### *Identificación de la sustancia*

El nombre químico de la amfepramona es 2-(dietilamino) propiofenona (N.º CAS 90-84-6 para la base, 134-80-5 para el clorhidrato).



También se conoce como «dietilpropión». La amfepramona se comercializa con diversos nombres comerciales.

### ***Examen anterior***

La amfepramona se incluyó en la Lista IV del Convenio de 1971 en el momento de su adopción. El Grupo de revisión de la OMS la examinó en 1980 (5), y concluyó que no había pruebas para recomendar un cambio en el nivel de su fiscalización internacional. La amfepramona se examinó en la reunión previa del Comité (4), donde se recomendó un examen crítico sobre la base de la información de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacentes (JIFE) de que se habían recibido informes de casi todas las regiones del globo sobre el uso abusivo y el tráfico ilícito de la amfepramona, que se había extendido especialmente en Asia y en la Federación de Rusia.

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

La amfepramona es una sustancia anorexígena, análoga a la anfetamina, que se utiliza para el tratamiento de la obesidad. Ejerce una gama de efectos farmacológicos similares a los de las anfetaminas sometidas a fiscalización, incluida la liberación de dopamina.

### ***Potencial de dependencia***

La amfepramona puede engendrar dependencia, aunque se tienen pocos datos de su incidencia. En algunos pacientes, la tolerancia a los efectos anorexígenos del fármaco puede ocurrir en un plazo de 6 a 12 semanas. La amfepramona causa euforia y otros cambios de humor característicos de las drogas que son objeto de abuso.

### ***Abuso real o indicios de probabilidad de abuso***

La información del JIFE indica que numerosos países y regiones han notificado el tráfico ilícito de la amfepramona. En varios países de América del Sur, el uso excesivo de los estimulantes anorexígenos ha llevado a las autoridades respectivas a tomar medidas adicionales en materia de educación y de reglamentación. No obstante, el pequeño número de informes de reacciones farmacológicas adversas referentes al abuso que recibió el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica no indica que la probabilidad de abuso de la amfepramona sea elevada. La respuesta de los gobiernos al cuestionario de la OMS reveló asimismo que la diversión y el abuso del fármaco eran limitados.



### **Utilidad terapéutica**

La amfepramona se ha venido utilizando como anorexígeno oral para el tratamiento de la obesidad, si bien en general no se recomienda la utilización de estimulantes en esta indicación. El fármaco está indicado únicamente como tratamiento complementario de otros regímenes terapéuticos (como la restricción de calorías, el ejercicio y las técnicas de modificación de hábitos). Algunos organismos de reglamentación de medicamentos de la Unión Europea ya han ordenado la retirada del mercado de la amfepramona debido a inquietudes acerca de su inocuidad. El consumo mundial de la amfepramona no ha cesado de disminuir desde 1997, en consonancia con la declinación del consumo total de los estimulantes incluidos en la Lista IV del Convenio de 1971.

### **Recomendación**

El Comité estimó que, según los Criterios de inclusión en las listas establecidos en las Directrices, un psicofármaco incluido en la Lista IV del Convenio de 1971, como la amfepramona, debe presentar un riesgo de abuso «significativo» para la salud pública. El Comité no recomendó ningún cambio de categoría de la amfepramona, dado que la información de la que disponía era insuficiente para justificar su colocación en la Lista II o III, lo cual exige que la sustancia constituya un riesgo «notable» para la salud pública. En el futuro, los datos de la lucha contra la droga sobre la extensión de las actividades ilícitas concernientes a los estimulantes de otras listas del Convenio de 1971 quizás permitan comparar el riesgo de abuso de la amfepramona con la utilización abusiva de otros estimulantes. De momento, en vista de la creciente inquietud sobre su inocuidad medicamentosa, el Comité recomienda que se intensifiquen las actividades informativas y pedagógicas a fin de frenar su uso exagerado.

### **3.3 Amineptina (DCI)**

#### **Identificación de la sustancia**

La amineptina (ácido 7-[(10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepten-5-il)amino]heptanoico) es asequible en forma de base libre (CAS 57574-09-1) o de la sal clorhidrato (CAS 30272-08-3). Como no tiene átomos de carbono quirales, carece de esteroisómeros o de racematos.

#### **Examen anterior**

La amineptina se examinó con anterioridad en la trigesimasegunda reunión del Comité (4), ocasión en la cual se recomendó su examen crítico.



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

La amineptina es un antidepresivo tricíclico sintético, atípico, que ejerce efectos estimulantes en el sistema nervioso central. Es un agonista indirecto de la dopamina, que inhibe de forma selectiva la captación de dopamina e induce la liberación de esta sustancia, a la vez que estimula adicionalmente el sistema adrenérgico. Sus efectos antidepresivos son similares a los de otros antidepresivos tricíclicos, aunque la amineptina actúa con mayor rapidez, es mejor tolerada y ejerce pocos efectos cardiovasculares, analgésicos o anorexígenos. Produce una variedad de efectos farmacológicos semejantes a los de los estimulantes psicomotores que figuran en la lista II del Convenio de 1971.

### ***Potencial de dependencia***

Se han hecho pocos estudios en animales sobre el potencial de dependencia o de abuso de la amineptina. No obstante, algunos ensayos clínicos han indicado que la amineptina supone un riesgo tanto de dependencia como de utilización indebida, sobre todo en pacientes con antecedentes de toxicomanía. Miembros del Comité notificaron que habían observado un grado significativo de abuso y dependencia en pacientes tratados con amineptina en Francia. El potencial de dependencia del fármaco parecía guardar relación con los efectos estimulantes psicomotores de la sustancia. Entre las manifestaciones clínicas de la retirada del fármaco figuran la ansiedad, el insomnio, la agitación psicomotriz y la bulimia. Se han registrado casos de dependencia en Asia y Europa.

### ***Abuso real o indicios de probabilidad de abuso***

El abuso de la amineptina se ha registrado sobre todo en Asia y Europa. El fármaco se ha dejado de vender en Francia, donde se concibió hace unas pocas décadas, debido a su abuso y considerable hepatotoxicidad. Sin embargo, en los países en desarrollo se sigue utilizando, tanto con fines terapéuticos como de forma indebida. Los informes de reacciones farmacológicas adversas recibidos por el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica evidenciaron un mayor número de informes de casos de abuso y dependencia con la amineptina que con otros estimulantes anorexígenos de la Lista IV del Convenio de 1971, como la amfepramona. Las respuestas de los gobiernos al cuestionario de la OMS también revelaron un limitado abuso y diversión de fármaco, aunque un número de los ingresos hospitalarios notificados estaban relacionados con el uso o el abuso de la amineptina.



### **Utilidad terapéutica**

La amineptina tiene poca utilidad terapéutica debido a su hepatotoxicidad, a los efectos secundarios tales como la erupción de acné y la ansiedad, y a que se dispone de antidepressivos más inocuos. De los 103 países que respondieron al cuestionario de la OMS, sólo 17 indicaron la utilización de amineptina.

### **Recomendación**

El Comité estimó que el grado de riesgo para la salud pública y la sociedad asociado a la posibilidad de abuso de la amineptina es considerable y tomó nota de que su utilización se asocia con una importante hepatotoxicidad. Su utilidad terapéutica es, como mucho, escasa o moderada. En muchos países ya ha sido retirada de la venta, pero en otros sigue siendo asequible. Por lo tanto, el Comité consideró que la probabilidad de utilización abusiva de la sustancia justificaba colocarla bajo fiscalización internacional. El Comité recomendó incluir la amineptina en la Lista II del Convenio de 1971.

## **3.4 Buprenorfina (DCI)**

### **Identificación de la sustancia**

La buprenorfina es la 21-ciclopropil-7- $\alpha$ -[(S)-1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil]-6,14-*endo*-etano-6,7,8,14-tetrahidrooripavina (CAS 53152-21-9 para el clorhidrato; 52485-79-7 para la base libre). Se comercializa con al menos 26 nombres comerciales.

### **Examen anterior**

En 1983, un Grupo de revisión de la OMS no recomendó la fiscalización internacional de la buprenorfina, pero aconsejó la inclusión de la pentazocina (una sustancia farmacológicamente emparentada) en la Lista III del Convenio de 1971 (6). Se emprendió nuevamente un examen crítico de la buprenorfina en la vigesimaquinta reunión del Comité (7), quien recomendó incluirla en la Lista III del Convenio de 1971. No obstante, salvo la diferencia que existe entre la buprenorfina, que es un agonista parcial de los receptores opioideos de tipo  $\mu$ , y la heroína, morfina y metadona, que son agonistas puros de los receptores opioideos de tipo  $\mu$ , el Comité no dio ninguna explicación adicional sobre la elección del Convenio de 1971 y no de la Convención de 1961. En su informe de 1995, el JIFE solicitó que la OMS revisara el sistema de fiscalización de la buprenorfina. Teniendo en cuenta estas cuestiones y las pruebas del notable abuso y tráfico ilícito de la sustancia (pese a estar bajo fiscalización internacional en la Lista III del Convenio de 1971), el



Comité recomendó el examen crítico de la buprenorfina en su trigésimasegunda reunión (4).

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

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opioideos  $\mu$  y un antagonista de los receptores opioideos  $\kappa$ . Se ha comercializado de forma extensa como analgésico y desde hace poco se la utiliza para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Como agonista parcial de los receptores opioideos  $\mu$  produce efectos farmacológicos semejantes a los de dosis pequeñas o moderadas de la morfina y a los de otros agonistas puros de los receptores opioideos  $\mu$ , aunque su efecto máximo es considerablemente inferior. Debido a su baja actividad intrínseca, a su elevada afinidad por el receptor opioideo  $\mu$  y a su disociación lenta de este último, precipita la aparición de un síndrome de abstinencia en los seres humanos y animales dependientes de la morfina. Además, un tratamiento previo con la buprenorfina atenúa los efectos de la morfina y de otros agonistas puros de los receptores opioideos  $\mu$ . Por estos motivos, la buprenorfina se comporta a la par como agonista y antagonista opiáceo.

### ***Potencial de dependencia***

La buprenorfina ejerce potentes efectos en los animales y produce euforia y otros cambios de ánimo positivos en los adictos a opiáceos, así como una leve dependencia física. Ninguno de los estudios publicados tras la vigésimaquinta reunión del Comité (7) ha puesto de manifiesto la necesidad de modificar la conclusión a la que el Comité llegó previamente de que la buprenorfina entraña un notable potencial de dependencia.

### ***Abuso real o indicios de probabilidad de abuso***

Aunque la buprenorfina se comercializa de forma extensa, en Francia y el Reino Unido se consume mucho más fármaco por habitante que en otros países. En Francia, donde la buprenorfina constituye el tratamiento de mantenimiento más importante que los médicos generales pueden prescribir a los pacientes adictos a opiáceos, ha habido informes de diversión y abuso por parte de politoxicómanos. La información de otros países y del JIFE sobre diversión y abuso indica que la buprenorfina es susceptible de abuso, de modo que representa un considerable riesgo para la salud pública y la sociedad. A pesar de la diversión y el abuso de buprenorfina en Francia, el número de fallecimientos por sobredosis de opiáceos ha disminuido sensiblemente tras la introducción de la terapia de sustitución a base



de buprenorfina. En general, el Comité estimó que la razón riesgo-beneficio de la utilización de la buprenorfina en el tratamiento de la dependencia de opiáceos era favorable.

### ***Utilidad terapéutica***

En la actualidad, la buprenorfina se consume en unos 60 países como analgésico y en cerca de 30 países como tratamiento de sustitución de la dependencia de opiáceos. No obstante, su empleo como tratamiento de la dependencia de opiáceos va en rápida disminución.

### ***Aplicación de las Directrices***

La mayoría de los Miembros del Comité estimó que, sobre la base de los criterios de similitud, se debía volver a clasificar la buprenorfina de conformidad con la Convención de 1961. El Comité consideró que la buprenorfina se parecía más a la morfina que a la lefetamina, el único analgésico fiscalizado como psicofármaco en el momento en que se adoptó el Convenio de 1971. Aunque la lefetamina es un analgésico que se une a los receptores opioideos del cerebro, en el decenio de 1950 se usó indebidamente en el Japón por sus efectos estimulantes del sistema nervioso central.

El Comité tomó nota asimismo de que el criterio de inclusión en las listas aplicables a los psicofármacos podrían valer para casi todas las sustancias fiscalizadas con arreglo a la Convención de 1961. La morfina y la cocaína son claramente sustancias psicoactivas capaces de producir la estimulación o la depresión del sistema nervioso central, «que dan lugar a alucinaciones o a trastornos de la función motriz, del pensamiento, de la conducta, de la percepción o del humor». Son asimismo sustancias que engendran dependencia. Por consiguiente, la morfina y la cocaína cumplen la condición del primer nivel para someterse a control como psicofármacos. No hay ninguna orientación digna de fe, ni en el Convenio de 1971 ni en las Directrices, sobre cuál de los dos criterios opcionales el Comité debería aplicar. El Comité también comunicó que las Directrices exigen una justificación más sólida para recomendar un cambio del estado de fiscalización de una sustancia de una convención a otra.

### ***Recomendación***

Por los motivos expuestos anteriormente, el Comité opinó que la decisión final sobre la buprenorfina se debía tomar en una futura reunión del Comité. El Comité también recomendó que la OMS, en consultación con las Naciones Unidas, estableciera normas generales que permitan elegir entre ambos Criterios opcionales de inclusión en las listas concernientes a psicofármacos y elaborara las Directrices



para elegir el convenio más adecuado cuando una sustancia que está siendo examinada presente similitud con un psicofármaco y un estupefaciente a la vez. Esta cuestión es especialmente importante a la hora de considerar el cambio de fiscalización de una sustancia de un convenio a otro.

### 3.5 $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol

#### ***Identificación de la sustancia***

El nombre químico del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol es 6a,7,8,10a-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6*H*-dibenzo[*b,d*]piran-1-ol. La Denominación Común Internacional (DCI) de una de las variantes estereoquímicas del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol — el (-)-trans- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol —, es dronabinol (CAS 1972-08-3).

#### ***Examen anterior***

El  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol se incluyó en la Lista I del Convenio de 1971 en el momento de su adopción. En su vigesimasexta reunión, el Comité recomendó incluir el dronabinol en la Lista II y dejar los isómeros y variantes estereoquímicas restantes en la Lista I. Esta propuesta fue rechazada por la Comisión de Estupefacientes; el Comité volvió a revisar el asunto en su vigesimaseptima reunión y en ese momento recomendó que todas las variantes estereoquímicas del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol pasaran a la Lista II (8). Las Naciones Unidas aprobaron la recomendación. En su trigésimasegunda reunión, el Comité hizo un examen preliminar del dronabinol y aconsejó su examen crítico para estimar la posibilidad de cambiarlo nuevamente de lista, basándose en que la tasa de abuso de esta sustancia era extremadamente baja (4).

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

El  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol es el principio activo más importante del cánnabis, un psicofármaco bien conocido, y ejerce los efectos alterantes de la percepción característicos del cánnabis.

#### ***Potencial de dependencia***

Aunque el abuso de cánnabis está generalizado, no hay indicios de que el dronabinol entrañe el mismo riesgo elevado de abuso que el cánnabis.

#### ***Abuso real o indicios de probabilidad de abuso***

En cuestión de riesgo de abuso quizás no exista una diferencia notable entre el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol y el cánnabis, en el que el



psicofármaco se encuentra de forma natural. En materia de probabilidad de abuso, no obstante, existe una diferencia fundamental entre ambos. El abuso de cánnabis está generalizado en todo el mundo, mientras que el abuso de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol o de sus preparados es raro. De los 103 países que respondieron al Cuestionario de la OMS, únicamente dos señalaron cierto abuso de esta sustancia: Dinamarca, que comunicó algunos casos de abuso de «cannabinol», dejando en claro que por ello entendía la detección de  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol en el expuesto, y el cuestionario de EE. UU., que mencionaba tres casos de abuso notificados por la Asociación Estadounidense de Centros para el Tratamiento de Intoxicaciones entre 1992 y 1994.

### **Utilidad terapéutica**

El dronabinol está indicado para el tratamiento de las náuseas y de los vómitos asociados a la quimioterapia del cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales, así como para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). De los 103 países que respondieron al cuestionario de la OMS, únicamente seis informaron la disponibilidad habitual de productos farmacéuticos a base de dronabinol.

### **Recomendación**

Cabe esperar que el riesgo de abuso de dronabinol continúe siendo ínfimo mientras el cánnabis se consiga con facilidad. El Comité estimó que el riesgo de abuso de dronabinol no constituye un considerable peligro para la salud pública y la sociedad. De conformidad con los criterios establecidos para la inclusión en las listas, el Comité juzgó necesario que el dronabinol pasara a la lista IV del Convenio de 1971 sobre psicofármacos. A fin de evitar la colocación de distintas variantes estereoquímicas de la misma sustancia bajo diferentes sistemas de fiscalización, el Comité aconsejó incluir todas las variantes estereoquímicas del  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol en la Lista IV del Convenio de 1971.

## **3.6 Tramadol (DCI)**

### **Identificación de la sustancia**

El tramadol, cuyo nombre químico es (+/-)trans-2-dimetilaminometil-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol, está disponible como base libre (CAS 27203-92-5) o en forma de la sal clorhidrato (CAS 36282-47-0). Se comercializa con más de 100 nombres comerciales distintos.



### **Examen anterior**

El tramadol se examinó previamente en la vigesimaoctava reunión del Comité, oportunidad en la cual no se aconsejó un examen crítico (9); no obstante, tras un examen preliminar en la trigésimasegunda reunión, se recomendó el examen crítico (4).

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

El tramadol es un agonista opiáceo que presenta selectividad por el receptor opioideo  $\mu$  y una débil afinidad por los receptores opioideos  $\kappa$  y  $\delta$ . La afinidad por el receptor opioideo  $\mu$  es unas diez veces inferior a la de la codeína y unas 6.000 veces menor que la de la morfina. El O-desmetiltramadol (ODT o M1) tiene una afinidad por el receptor opioideo  $\mu$  unas 200 veces superior a la del compuesto original. Además de ejercer su actividad en los receptores opioideos del cerebro, el tramadol es un inhibidor de la recaptación de la serotonina (su isómero +) y de la recaptación de la norepinefrina (su isómero -).

El tramadol tiene poder analgésico, pero se asocia a una menor depresión respiratoria que otros opiáceos y carece de efectos cardíacos considerables. Se ha visto que reduce los umbrales convulsivos y de transpiración, pero disminuye la termorregulación posquirúrgica. Se ha observado que el tramadol ejerce ciertos efectos en el sistema nervioso central, especialmente mareos; sedación; cefalea y, en menor grado, euforia; estimulación del sistema nervioso central (por ejemplo, temblor, agitación, ansiedad y alucinaciones); disforia y convulsiones. En el 1 % de pacientes con crisis convulsivas, se descubrió que las convulsiones se asociaban a un factor predisponente, como la epilepsia, el alcohol o la retirada del fármaco, o al tratamiento antidepressivo. Los efectos tóxicos que ocasiona directamente el fármaco pueden verse exacerbados por la presencia de antidepressivos, como los inhibidores de la monoaminoxidasa, o de fármacos depresores del sistema nervioso central. Se han notificado casos de sobredosis acompañados de bradicardia, convulsiones, depresión respiratoria y coma.

### **Potencial de dependencia**

Los estudios en animales han indicado que el tramadol produce poca tolerancia y leves síntomas de abstinencia, y que supone un riesgo de abuso menor que la codeína y la pentazocina. Sin embargo, en paralelo al rápido aumento de la utilización médica del tramadol en todo el mundo, ha habido informes de dependencia y abuso, sobre todo en individuos adictos a opiáceos. Los efectos del fármaco en los





sistemas de las monoaminas cerebrales también se han de considerar en relación con su riesgo de abuso.

### ***Abuso real o indicios de probabilidad de abuso***

De los 103 países que respondieron al cuestionario de la OMS, 88 señalaron el uso médico de tramadol. De éstos, 21 notificaron algunos casos de abuso y tráfico ilícito. Los casos registrados de abuso provenían principalmente de Europa y Estados Unidos. Se han registrado fallecimientos por sobredosis en Francia y Estados Unidos. En algunos de estos países, el abuso de tramadol ha llevado a tomar medidas reglamentarias, como la suspensión provisional de la autorización de comercialización o el uso de formas especiales de prescripción. No obstante, dificultan la estimación del riesgo de abuso la escasez de datos cuantitativos y las considerables diferencias en las prácticas de países individuales. En Alemania, donde el fármaco se desarrolló y ha estado en venta durante 25 años sin más control adicional que la necesidad de receta, los datos del sistema de advertencia de abuso de drogas indican que el tramadol implica un menor riesgo de abuso que la buprenorfina y la pentazocina. Los datos de la red de advertencia de abuso de drogas de EE. UU., por otro lado, revelan que su riesgo de abuso puede ser aproximadamente comparable al de la codeína o al del dextropropoxifeno en EE. UU. Los organismos de reglamentación en EE. UU. exigieron que el patrocinador de tramadol estableciera un grupo independiente de científicos para llevar a cabo estudios sobre el abuso y la dependencia de tramadol tras la comercialización. Estos estudios revelaron que la tasa de abuso durante el año posterior a la introducción del tramadol en el mercado era de 2 o 3 casos por 100.000 pacientes. Posteriormente la tasa se redujo a un caso por 100.000. Los informes de reacciones farmacológicas adversas relativas al abuso de tramadol recogidas por el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica indican un mayor número de informes de casos de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia con el tramadol que con cualquier otro analgésico, salvo el butorfanol, que encabeza la lista de fármacos asociados a farmacodependencia. Muchos de estos informes provienen de EE. UU., donde el consumo de tramadol ha venido aumentando con rapidez desde su primera comercialización en 1995, situación que lleva a un porcentaje más elevado de acontecimientos adversos.

### ***Utilidad terapéutica***

El tramadol se utiliza como agente analgésico para el tratamiento del dolor moderado o agudo. Se comercializó primero en Alemania en los años setenta y luego en África, América y Asia, y en la actualidad





se utiliza en 104 países. No obstante, es difícil estimar si el rápido aumento de su utilización médica refleja el reconocimiento de su utilidad terapéutica. La ausencia de control internacional puede ser un factor contribuyente.

### **Recomendación**

Desde el punto de vista farmacológico, el tramadol es más complejo que los agonistas arquetípicos de los receptores opioideos  $\mu$ , aunque uno de sus metabolitos es un potente agonista de estos receptores. Ello concuerda con su pauta de abuso, que es semejante al abuso de opiáceos por parte de adictos, y con sus efectos analgésicos opioideos. La probabilidad de abuso de tramadol parece variar entre países, según cuán prevalente sea la dependencia de opiáceos, los tipos de estrategia de comercialización y otros factores. La información disponible no es suficiente para que el Comité recomiende la fiscalización internacional del tramadol, pero sí adecuada para aconsejar que la OMS mantenga el fármaco bajo vigilancia.

## **4. Examen preliminar de psicofármacos**

El examen de psicofármacos por parte de la OMS se lleva a cabo en cuatro etapas. La primera se conoce como «examen preliminar», realizado por el Comité para determinar si es necesario proceder al examen documentado y cabal (examen crítico) de la sustancia. El criterio para decidir si es necesario realizar el examen crítico es si la OMS dispone o no de información que pueda justificar la inclusión de la sustancia en las listas. En el caso de los psicofármacos, es necesario disponer de información de que un abuso efectivo del fármaco acarrea problemas sociales y de salud pública en más de un país.

Además de la Secretaría, cualquier miembro del Comité de Expertos o un representante de las otras organizaciones invitadas a participar en la reunión del Comité de Expertos puede enviar una propuesta para proceder al examen preliminar de una sustancia, acompañada de información complementaria. En esta reunión, la Secretaría propuso a la ketamina, al zaleprón y a la zopiclona, y un Miembro del Comité propuso al butorfanol y al té de Arabia (*khat*). El representante de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes propuso a la oripavina.

### **4.1 Ketamina (DCI)**

La ketamina, cuyo nombre químico es  $(\pm)$ -2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona, nunca ha sido examinada por la OMS. La ketamina está indicada como anestésico en las intervenciones



quirúrgicas y procedimientos diagnósticos de breve duración, que no requieren relajación del músculo esquelético. Su utilización en la ciencia veterinaria también se ha de tener presente en relación con su control. El clorhidrato de ketamina se ha utilizado de forma indebida como alucinógeno durante casi 30 años. El fármaco produce efectos semejantes a los de la fenciclidina, pero de menor duración. En un cierto número de países se han notificado casos de abuso por parte del personal médico. En los últimos años, el abuso de ketamina, mezclada o formulada como *N,α*-dimetil-3,4-(metilendioxi) fenetilamina (MDMA), ha suscitado una gran inquietud en Europa. El abuso de ketamina se ha registrado en algunos países de Asia, Europa y América del Norte y la sustancia ya se ha puesto bajo control nacional en diversas naciones.

### **Recomendación**

Sobre la base de la información precedente, el Comité recomienda el examen crítico de la ketamina.

#### **4.2 Zaleplón (DCI)**

El zaleplón, cuyo nombre químico es 3'-(3-cianopirazolo[1,5-*a*]pirimidin-7-il)-*N*-etilacetanilida, no ha sido examinado previamente por la OMS. El zaleplón se une de forma selectiva a la subunidad alfa cerebral del receptor  $\omega 1$  de GABA<sub>A</sub>. Sus propiedades farmacológicas son similares a las del zoldipem, y está indicado para el tratamiento a corto plazo (de 2 a 4 semanas) del insomnio. Produce un síndrome de abstinencia parecido al de las benzodiazepinas con el cese de la administración prolongada, y los estudios de los efectos subjetivos revelan que es semejante al triazolam. El zaleplón ha estado poco tiempo en venta y, hasta ahora, el número de informes de reacciones farmacológicas adversas vinculadas al abuso que se han enviado al Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica es muy escaso.

### **Recomendación**

Aunque el riesgo de abuso de esta sustancia se considera similar al de zolpidem y triazolam, no se recomendó un examen crítico en esta etapa, puesto que la información sobre casos concretos de abuso de la que disponía el Comité no permitió confirmar la existencia de problemas sociales y de salud pública en más de un país. No obstante, el Comité recomendó que la OMS prosiguiera la vigilancia del zaleplón.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Un miembro del Comité (el Profesor M.S. Bourin) expresó su preocupación sobre la posibilidad de abuso y dependencia del zaleplón y consideró que ello merecía un examen crítico.



#### 4.3 Zopiclona (DCI)

La zopiclona, un éster del ácido 4-metil-1-piperazinacarboxílico con 6-(5-cloro-2-piridil)-6,7-dihidro-7-hidroxi-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]pirazin-5-ona, se examinó previamente en la vigesimanovena reunión del Comité en 1994 (10), quien recomendó continuar con la vigilancia, pero no un examen crítico.

Las características farmacológicas de la zopiclona son similares a las del clordiazepóxido. Se cree que la actividad farmacológica de la zopiclona está vinculada a su unión con el complejo receptor de benzodiazepinas. Los estudios del riesgo de abuso en animales y seres humanos han revelado que la zopiclona entraña un cierto riesgo de abuso y que es capaz de producir un síndrome de abstinencia cuando se suspende su administración. La zopiclona supera al nitrazepam y al temazepam en el número de informes de reacciones farmacológicas adversas asociadas a abuso recibidos por el Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica. Además, el Comité tuvo conocimiento de que el gobierno de Suiza envió una notificación oficial a las Naciones Unidas sobre la inclusión de la zopiclona en las listas.

#### **Recomendación**

De conformidad con las Directrices, el Comité recomendó el examen crítico de la zopiclona.

#### 4.4 Butorfanol (DCI)

El butorfanol, cuyo nombre químico es (-)-17-(ciclobutilmetil)morfinan-3,14-diol, fue examinado por un Grupo de revisión de la OMS en 1981 (11) y en 1983 (6) y en la vigesimaquinta reunión del Comité (7), que no recomendó su control internacional.

El butorfanol es un derivado sintético opiáceo con propiedades agonistas y antagonistas mixtas en el receptor opioideo  $\mu$ . Ejerce su efecto analgésico actuando como un agonista en los receptores opioideos  $\kappa$ . Los efectos opioideos del butorfanol son similares a los de la pentazocina. Dos a tres miligramos de butorfanol administrados por vía parenteral producen analgesia y depresión respiratoria en un grado aproximadamente similar al de 10 mg de morfina.

Ha habido un número considerable de informes de abuso y de síndrome de abstinencia y de dependencia en relación con el butorfanol y este compuesto encabeza la lista de fármacos para los que se han señalado casos de farmacodependencia como reacción farmacológica adversa al Programa Internacional OMS de Vigilancia Farmacéutica. La mayoría de estos informes proceden de Canadá, Italia, Reino Unido y EE. UU. En Canadá, se ha registrado una



conducta toxicófila en asociación con el uso y el abuso del aerosol nasal de butorfanol. Por lo menos cuatro países han tomado medidas reglamentarias para regular el uso de butorfanol, lo cual indica que el abuso se percibe como un importante problema en más de un país.

### **Recomendación**

Sobre la base de los datos anteriores, el Comité recomendó el examen crítico del butorfanol.

### **4.5 Oripavina**

La oripavina u *O3*-desmetiltebaína es un alcaloide derivado del fenantreno presente en las especies vegetales del género *Papaver*. Es uno de los metabolitos principales de la tebaína.

La oripavina no ha sido examinada por la OMS con anterioridad en el contexto de la fiscalización internacional. No obstante, en un examen de la OMS del potencial de dependencia de la tebaína que se realizó en 1980 (13), se sugirió que la oripavina era uno de los metabolitos de la tebaína en los animales probablemente implicado en el potencial de dependencia.

En los últimos años se han producido, comercializado y utilizado en la elaboración de alcaloides del opio grandes cantidades de concentrado de paja de adormidera –definida como «todas las partes de la adormidera (salvo las semillas) que quedan tras la siega»–, cuyo alcaloide principal es la oripavina. La conversión de la oripavina en tebaína por medio de la metilación es un procedimiento industrial sencillo. La tebaína se ha incluido en la Lista I de la Convención de 1961 debido a que es un precursor de la codeína y la morfina. Por este motivo, la convertibilidad de oripavina quizás cumpla los criterios de inclusión para incluirla en la misma lista que la tebaína.

No obstante, el Comentario sobre la Convención de 1961 indica que el propósito de fiscalizar las drogas que se pueden convertir en alguno de los estupefacientes de las listas es la prevención del abuso de los estupefacientes fabricados por procedimientos de conversión. Aunque los ensayos en animales han revelado que la tebaína se asocia con un cierto riesgo de abuso, no se ha notificado ningún caso concreto de abuso de la tebaína. Por consiguiente, cabe preguntarse si se puede aplicar el criterio de convertibilidad para incluir una sustancia en las listas cuando el fármaco generado por la conversión de la sustancia se utiliza solamente como material de partida en la fabricación de otros estupefacientes. Un problema adicional es que no existen directrices fidedignas que permitan discernir entre los



criterios de la Convención de 1961 relativos a la convertibilidad y los criterios introducidos por la Convención de 1988 (13) relativos al control de precursores. Dado que las Directrices no proporcionan ninguna orientación al respecto, el Comité no pudo recomendar en esta etapa el examen crítico de la oripavina.

### **Recomendación**

El Comité exhortó a la OMS a que formule directrices adicionales para la inclusión en las listas, en consultación con los órganos apropiados del sistema de las Naciones Unidas, a fin de esclarecer las cuestiones relativas a la conversión de los precursores en sustancias de esas listas.

#### **4.6 Té de Arabia (khat)**

El té de Arabia o *khat* se refiere a las hojas de los vástagos jóvenes de la planta *Catha edulis* Forssk. Nunca antes ha sido examinado por la OMS en el contexto de la fiscalización internacional.

En numerosos países de África y en la península arábiga, el té de Arabia se consume tradicionalmente masticando los tallos y las hojas tiernas. Las principales sustancias psicoactivas contenidas en las hojas del té de Arabia son la catinona y la catina. La catinona entraña un elevado riesgo de abuso y figura en la Lista I. Los informes de casos fehacientes de abuso de la catina han llevado a incluirla en la Lista III del Convenio de 1971. La emigración de consumidores de té de Arabia ha diseminado el consumo de esta planta hacia países de otras regiones del globo. El té de Arabia se consume en fiestas, donde los amigos se reúnen y conversan mientras fuman cigarrillos y beben té y refrescos. Si bien los efectos subjetivos del té de Arabia son gratificantes, su consumo produce notables efectos tóxicos, a saber, aumento de la tensión arterial, taquicardia, insomnio, anorexia, estreñimiento, una sensación de malestar general, irritabilidad, depresión reactiva, migraña y disminución de la potencia sexual en los varones. Se cree que el té de Arabia engendra dependencia. Diversos autores han descrito casos de psicosis tóxica y paranoia. Otros efectos agudos y crónicos del té de Arabia son: bajo peso al nacer en los bebés de mujeres que mastican té de Arabia, menor número y motilidad de espermatozoides, aumento del riesgo de infarto de miocardio y alteraciones hepáticas. Además de los problemas de salud señalados, el consumo regular de té de Arabia trae aparejada una diversidad de problemas sociales y económicos que afectan a los consumidores y a sus familias. Varios países de África, Asia, Europa y Norte América ya han puesto al té de Arabia bajo control nacional.



### **Recomendación**

El Comité estimó que la información sobre el té de Arabia era suficiente para justificar un examen crítico.

## **5. Terminología utilizada en la notificación de reacciones farmacológicas adversas relacionadas con el abuso**

La función principal del Programa Internacional OMS de Vigilancia Farmacéutica es hacer advertencias de forma anticipada sobre los problemas asociados a la utilización de fármacos, como el abuso, la dependencia y el síndrome de abstinencia. Desde la instauración del Centro de Vigilancia de Uppsala (*UMC, Centro de Vigilancia de Uppsala*), se han recibido cerca de tres millones de informes de acontecimientos farmacológicos adversos de profesionales de la asistencia sanitaria (responsables de la notificación) procedentes de 69 países distintos. Los informes se envían originalmente en forma de texto y, luego, se cifran para proporcionar términos médicos válidos. Desgraciadamente, los términos que utilizan los redactores a veces son imprecisos o se pierden en medio del texto prolijo. A fin de que los programas puedan hacer advertencias con antelación, cualquier término que pueda valer como marcador de dependencia se cifra como «dependencia» para estar seguros de que no se omiten las primeras manifestaciones.

Es necesario tener cuidado a la hora de interpretar los datos del UMC. En la actualidad, los profesionales de atención sanitaria no utilizan de forma congruente los términos vinculados al abuso y a la dependencia de fármacos. Por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son importantes sustancias psicoactivas, cuya terminología asociada a la dependencia plantea un gran problema (véase el Anexo). La utilización de términos generales como «síndrome de interrupción farmacológica» en vez de «abstinencia» dificulta asimismo el cifrado y la interpretación de los datos.

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) (14) es la herramienta que más se utiliza en el ámbito de la epidemiología sanitaria. Si bien es correcto decir que la *abstinencia* y la *tolerancia* no son necesarias ni suficientes para establecer un diagnóstico positivo de *síndrome de dependencia*, un excesivo énfasis en este aspecto puede conducir al concepto erróneo de que la *abstinencia* no guarda relación con la *dependencia*.





En la OMS las definiciones deben ser congruentes, pero hay que reconocer que las palabras a veces se utilizan de forma diferente con propósitos distintos. Los términos utilizados en la notificación de reacciones farmacológicas adversas sirven para describir efectos farmacológicos y comunicarlos a los pacientes y a los profesionales de la asistencia sanitaria. Es particularmente importante evitar la utilización de términos que puedan sembrar confusión en los no profesionales, y asegurar que se puedan traducir a todos los idiomas.

Se convino que la Secretaría y el UMC deben continuar trabajando de forma conjunta para proporcionar datos óptimos a las reuniones del Comité. El Comité analizó la definición de términos e hizo hincapié en la necesidad de interpretar cuidadosamente los datos del UMC.

## 6. Otros asuntos

El Comité tomó nota del extraordinario número de informes sobre la paroxetina y un «síndrome de abstinencia» (véase la lista de ISRS en el Cuadro del Anexo). El representante de la Organización Internacional de Asociaciones de Consumidores comunicó que un cierto número de pacientes experimentaba dificultades al dejar de consumir ISRS en general. Se convino que la retirada constituía realmente un problema para algunas personas, pero hubo opiniones divergentes respecto al grado de dependencia que ello suponía, pues cabe la posibilidad de que la necesidad de tratamiento de la enfermedad resistente o recidivante haga que estos fármacos sean indispensables para la atención del paciente. El Comité expresó su preocupación acerca de la posibilidad de que la prescripción sea inapropiada, con lo cual existe un riesgo de que los problemas de retirada asociados a los ISRS superen sus beneficios terapéuticos.

El Comité convino que estos fármacos pueden plantear problemas terapéuticos, pero que no había pruebas de diversiones del fármaco con vistas a su abuso dado que los ISRS se consiguen por doquier. El Comité recomendó que los ISRS se coloquen en el orden del día del próximo Comité con vistas a su consideración, no en el contexto de una fiscalización, sino para fomentar la educación y la información sobre la utilización apropiada de psicofármacos.

## Agradecimientos

El Comité desea agradecer las aportaciones realizadas por los siguientes miembros del personal de la OMS de Ginebra durante sus





deliberaciones: Dr. Bertolote J, Dr. Monteiro M y Dr. Poznyak V, Departamento de Salud Mental y Dependencia de sustancias.

## Referencias

1. *Orientaciones para el examen por la OMS de las sustancias psicoactivas causantes de dependencia en relación con la fiscalización internacional* (reimpresión del documento EB105/2000/REC/1, anexo 9).
2. *Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, según fuera enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Unica de 1961 sobre Estupefacientes*. Nueva York, Naciones Unidas, 1972.
3. *Convención sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971*. Nueva York, Naciones Unidas, 1977.
4. *Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 32º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2001 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 903).
5. *Review of psychoactive substances for international control, Geneva, 22–24 September 1980*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980 (documento inédito WHO/MNH/80.28; se puede solicitar a Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
6. *Seventh review of psychoactive substances for international control, Geneva, 7–11 March 1983*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1983 (documento inédito WHO/MNH/83.7; se puede solicitar a Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
7. *Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 25ª informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1989 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 775).
8. *Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 27º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1991 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 808).
9. *Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 28ª informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 836).
10. *Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 29º informe*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1995 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 856).
11. *Fourth review of psychoactive substances for international control, Geneva, 14–18 September 1981*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1981 (documento inédito WHO/MNH/83.7; se puede solicitar a Medicamentos Esenciales y Política Farmacéutica, Organización Mundial de la Salud, 1211 Ginebra 27, Suiza).
12. *Grupo Asesor de la OMS. El potencial de dependencia de la tebaína. Informe de un Grupo Asesor de la OMS*. Boletín de Estupefacientes, 1980, 32:45–54.



13. *Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas, 1988*. Nueva York, Naciones Unidas, 1991.
14. *CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992.



## Anexo

# Terminología utilizada en la notificación de reacciones farmacológicas adversas relacionadas con el abuso

El Comité de Expertos en Farmacodependencia (CEF) ha participado activamente en la elaboración de términos apropiados para ayudar a comprender los fenómenos de dependencia y de abuso de drogas. En su trigésima reunión (1), el CEF ya había propuesto utilizar la palabra *farmacodependencia* en reemplazo de las expresiones *drogadicción* o *habituación a drogas*. La propuesta fue aceptada de forma global durante el decenio de 1970.

Sin embargo, algunos de los términos técnicos que se utilizaron en la CIE-10 (2) diferían ligeramente de los convencionales, por ejemplo, *estado de abstinencia* en vez de *síndrome de retirada* o *síndrome de abstinencia*. Ello llevó a plantearse si la CIE-10 era completamente congruente con la definición de farmacodependencia que el CEF había elaborado en los años 1960. En su 28ª reunión (3) el Comité analizó este asunto y concluyó que no había ninguna coherencia entre la definición de farmacodependencia adoptada por este Comité y las pautas diagnósticas del *síndrome de dependencia* preparados por la OMS junto a la CIE-10. Esta aclaración parece haber reducido la confusión de conceptos, al menos entre los expertos en tratamientos e investigadores de la utilización indebida de fármacos. No obstante, en el ámbito de la Farmacovigilancia, que comprende una gama mucho más amplia de profesionales de la salud, todavía es muy frecuente la confusión de conceptos. Esta confusión es especialmente frecuente en lo que atañe al significado de términos estrechamente emparentados, como se reseña a continuación.

### ***Drogadicción y farmacodependencia***

Aunque la palabra «drogadicción» se eliminó hace muchos años de la terminología técnica de la OMS, todavía es muy utilizado como término general. Por ejemplo, la palabra *adictivo* se emplea por lo general con el significado de «que engendra dependencia». Cuando la voz «drogadicción» se usa como término técnico parece referirse a casos graves de dependencia. No obstante, dado que no existe una definición de adicción aceptada en todo el mundo, es imposible saber a ciencia cierta en qué medida la adicción difiere de la dependencia.

### ***Abuso de drogas y farmacodependencia***

De la definición de *abuso de drogas* mencionada más adelante se deduce que la utilización médica adecuada del fármaco,





independientemente de que cause farmacodependencia, no se puede considerar un *abuso de drogas*. Hay situaciones en las que el tratamiento con un fármaco que engendra dependencia debe proseguir, incluso después de que el paciente se ha vuelto dependiente de él. En este caso, la farmacodependencia puede notificarse como reacción farmacológica adversa, pero no como un abuso de droga. En relación con lo anterior, conviene recalcar que el *riesgo de dependencia* no es razón suficiente en sí misma para proponer la fiscalización internacional de un psicofármaco. Es el *riesgo de abuso* (la probabilidad de abuso) del fármaco el que ha de tenerse en cuenta. Es preciso distinguir entre el abuso de un psicofármaco, que tiende a producir el deterioro físico, psicológico y del funcionamiento social del individuo, y su utilización terapéutica, cuya finalidad es mejorar cualesquiera o todos estos aspectos. Además, es sabido que no todos los fármacos que engendran dependencia se utilizan de forma abusiva (por ejemplo, la cafeína causa dependencia pero rara vez se abusa de ella).

### ***Abuso de drogas y mala administración de medicamentos***

El abuso de drogas se define como la «utilización excesiva, persistente o esporádica, de un fármaco de forma incongruente o desvinculada con la práctica médica admisible». Así pues, el uso intencional de dosis excesivas, o el uso premeditado de dosis terapéuticas con fines distintos de la indicación para la cual el fármaco ha sido prescrito, se considera un abuso de drogas. Las expresiones *uso indebido* y *uso no médico* se consideran sinónimas de *abuso de drogas*. No obstante, la prescripción inapropiada (por ejemplo, la prescripción indiscriminada de antibióticos) o los errores de medicación, si son fortuitos o no deliberados, no deben clasificarse como abuso de drogas. Semejante uso inadecuado del medicamento debería considerarse una *mala administración de medicamentos*. La mala administración de medicamentos puede producir numerosas reacciones adversas y constituye un problema de toxicidad farmacológica que requiere una respuesta apropiada, que rara vez es consecuencia del uso terapéutico normal de un fármaco. Por consiguiente, es difícil imaginar una situación en la cual la mala administración de un medicamento deba notificarse a la base de datos de reacciones farmacológicas adversas; se debe abordar como un problema de toxicidad independiente.

### ***Dependencia física (fisiológica) y farmacodependencia***

El CEF (3) desaconsejó utilizar la expresión *dependencia física (fisiológica)* por diversos motivos. En primer lugar, recalcó que la diferencia entre *dependencia física (fisiológica)* y *dependencia*



*psíquica (psicológica)* era difícil de establecer en situaciones clínicas. Tal distinción sería incongruente con la creencia moderna de que todos los efectos farmacológicos son virtualmente explicables en términos biológicos.

La expresión *dependencia física (fisiológica)* se consideró asimismo confusa, dado que los médicos solían interpretar la manifestación del síndrome de abstinencia a la vez como un indicio de dependencia física y de farmacodependencia. (Este no es el caso, según se explica en detalle a continuación.) Sin embargo, el término todavía se utiliza para referirse al estado de adaptación evidenciado por la manifestación de un síndrome de abstinencia al interrumpir la administración del fármaco, o al desarrollo de *tolerancia*, o a ambos.

### **Farmacodependencia y síndrome de abstinencia**

La definición más sencilla de farmacodependencia es la de «un estado en el que el individuo necesita dosis repetidas de un fármaco para sentirse bien o para evitar sentirse mal», que es coherente con lo que el público en general entiende y con la más sofisticada definición de farmacodependencia utilizada por el CEF. En la CIE-10 (2) se destacó a la pérdida de control por sobre la conducta toxicófila del individuo como la noción básica de farmacodependencia y estableció directrices diagnósticas para el síndrome de dependencia con seis puntos de control. Dos de ellos se refieren al *estado de abstinencia* y a la *tolerancia* y los cuatro restantes se pueden considerar manifestaciones diferentes del estado de dependencia en sí. Para poder hacer un diagnóstico positivo del *síndrome de dependencia*, se deben cumplir por lo menos tres de los seis criterios. De este modo, aún cuando se produzca tanto tolerancia como abstinencia, ello no es suficiente para que se cumplan los requisitos del síndrome de dependencia, excepto si se cumple alguno de los cuatro criterios restantes. A la inversa, incluso si no se produce abstinencia ni tolerancia, un individuo todavía puede padecer de un síndrome de abstinencia si se cumplen tres de los cuatro criterios restantes.

Por consiguiente, es correcto decir que la abstinencia y la tolerancia no son necesarias ni suficientes para establecer un diagnóstico positivo de síndrome de dependencia. No obstante, un excesivo hincapié en esto puede llevar a creer equivocadamente que el síndrome de abstinencia no guarda relación con la dependencia. El estado o síndrome de abstinencia es uno de los seis criterios de los que por lo menos se han de cumplir tres para establecer un diagnóstico positivo de síndrome de dependencia. En otras palabras, si existe un síndrome de abstinencia, se ha cumplido un tercio de los requisitos para establecer un diagnóstico positivo de síndrome de dependencia.





Por consiguiente, la noción de que la abstinencia no guarda relación con la dependencia es incongruente con los criterios diagnósticos de la CIE-10.

Los ISRS son un ejemplo de cómo una confusión de conceptos en la terminología puede afectar la notificación, la interpretación y la comunicación adecuadas de reacciones farmacológicas adversas asociadas a la dependencia. Con objeto de evitar la asociación con la dependencia, un número cada vez mayor de investigadores comenzó a utilizar un término distinto, que es *síndrome de interrupción*, en vez de *síndrome de abstinencia*. En 1997, al cabo de un simposio sobre el síndrome de interrupción de antidepresivos que se celebró en 1996, la expresión «síndrome de interrupción» en la literatura médica internacional investigada comenzó a ser relativamente más frecuente que «síndrome de abstinencia». El hecho es que el síndrome de dependencia se ha señalado al Centro de Vigilancia de Uppsala asociado al uso de todos los ISRS a través de los mismos sistemas de farmacovigilancia, aunque hay un número significativamente menor de informes de síndrome de dependencia que de síndrome de abstinencia. Además, la proporción de informes de farmacodependencia respecto al número de informes de síndrome de abstinencia varía considerablemente entre los ISRS individuales, desde un 26 % para la fluoxetina hasta solamente el 1 % para la venlafaxina (según la base de datos de reacciones farmacológicas adversas globales del Centro de Vigilancia de Uppsala de junio de 2002) (véase la tabla a continuación).

Nombre del fármaco	Informes de síndrome de abstinencia (sa)	Informes de farmacodependencia (sf)	Proporción (%) sf/sa
Fluoxetina	419	109	26,0
Sertralina	631	69	10,9
Mirtazapina	17	1	5,9
Fluvoxamina	69	4	5,8
Nefazodona	83	4	4,8
Paroxetina	2380	91	3,8
Citalopram	107	3	2,8
Venlafaxina	1185	13	1,1





Tres ISRS figuran entre los 30 fármacos de mayor jerarquía en la lista de fármacos con los que siempre se ha notificado farmacodependencia a la base de datos del Centro de Vigilancia de Uppsala; se ha recibido un total de 269 informes en junio de 2002 (109 informes para la fluoxetina, 91 para la paroxetina y 69 para la sertralina).

## Referencias

1. *Comité de expertos de la OMS en drogas toxicomanígenas. 13° informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1964 (OMS, Serie de Informes Técnicos, No 273).*
2. *CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1992.*
3. *Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 28° informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1993 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N° 836).*

