

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 407

**COMITE DE EXPERTOS
DE LA OMS
EN FARMACODEPENDENCIA**

16º informe

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1969

© Organización Mundial de la Salud 1969

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre la reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la Dirección de Servicios de Edición y de Documentación, 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 se presentan los datos que contiene no implican por parte del Director General de la Organización Mundial de la Salud juicio alguno sobre la condición jurídica de ninguno de los países o territorios citados o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos se distinguen en las publicaciones de la OMS porque se escriben con inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

INDICE

	Página
1. Dependencia y abuso de fármacos : evaluación y criterios de fiscalización	5
2. Actividades de los organismos internacionales interesados en la farmacodependencia	14
3. Abuso y fiscalización de los fármacos no sometidos a inspección internacional	18
4. Cannabis.	21
5. Hojas de coca y cocaína	21
6. Terapéutica continuada con metadona	22
7. Antagonistas específicos de los opiáceos empleados en terapéutica	23
8. Evaluación de los programas de tratamiento	23
9. Coordinación de los esfuerzos de educación	24
10. Notificaciones	24
11. Fármacos anteriormente examinados	25
Anexo. Lista de los estupefacientes sometidos a fiscalización internacional	26

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA

Ginebra, 1-7 de octubre de 1968

Miembros : *

- Sr. H. D. Archibald, Executive Director, Alcohol and Drug Addiction Research Foundation, Toronto, Canadá
- Dr. E. A. Babajan, Director del Departamento de Introducción de Nuevos Medicamentos y Tecnología Médica, Presidente del Consejo de Psiquiatría, Presidente del Comité de Estupefacientes, Ministerio de Sanidad de la URSS, Moscú, URSS
- Dr. P. H. Connell, Director, Drug Dependence Clinical Research and Treatment Unit, The Bethlem Royal Hospital and The Maudsley Hospital, Londres, Inglaterra
- Dr. N. B. Eddy, Consultant on Narcotics, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. L. Goldberg, Profesor de investigaciones sobre el alcohol y los analgésicos, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia (*Relator*)
- Dr. M. Granier-Doyeux, Profesor de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela (*Vice-presidente*)
- Dr. E. Hosoya, Profesor de Farmacología, Escuela de Medicina, Universidad Keio, Tokio, Japón

Representantes de otras organizaciones :

Naciones Unidas :

- Sr. V. Kušević, Ph.D., Director de la División de Estupefacientes, Naciones Unidas, Ginebra
- Sr. O. J. Braenden, Ph.D., Jefe de Sección, División de Estupefacientes, Naciones Unidas, Ginebra

Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes :

- Sr. J. Dittert, Secretario
- Sr. S. Stepczynski, Secretario Adjunto

Consejo Internacional sobre el Alcoholismo y las Toxicomanías :

- Sr. H. J. Krauweel, Director, Clínica Jellinek, Amsterdam, Miembro del Comité Administrativo del Consejo Internacional sobre el Alcoholismo y las Toxicomanías

Secretaría :

- Dr. Henry Brill, Director, Pilgrim State Hospital, West Brentwood, N.Y., Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Dr. D. C. Cameron, Jefe del Servicio de Farmacodependencia, OMS (*Secretario*)
- Dr. H. Halbach, Director de la División de Farmacología y Toxicología, OMS
- Dr. Harris Isbell, Professor of Medicine and Pharmacology, Department of Medicine, University of Kentucky Medical Center, Lexington, Ky., Estados Unidos de América (*Consultor*)

* No pudo asistir : Dr. P. Kielholz, Profesor de Psiquiatría, Universidad de Basilea, Suiza.

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN FARMACODEPENDENCIA*

16° informe

El Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia se reunió en Ginebra del 1 al 7 de octubre de 1968.

El Dr. P. Dorolle, Director General Adjunto de la Organización Mundial de la Salud, abrió la reunión en nombre del Director General y dio la bienvenida a los miembros del Comité, a los representantes del Secretario General de las Naciones Unidas y a los de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes y del Consejo Internacional sobre el Alcoholismo y las Toxicomanías. Después de recordar las funciones que incumben al Comité en tanto que organismo médico asesor en materia de lucha nacional e internacional contra el abuso de fármacos y drogas, el Dr. Dorolle puso de relieve la responsabilidad del Comité en relación con los instrumentos internacionales de fiscalización de estupefacientes. El Comité, que hasta ahora se ocupaba sobre todo de definir el régimen de fiscalización de las drogas sometidas a esos instrumentos internacionales, se ha visto obligado por los cambios sobrevenidos en este campo a extender sus intereses y preocupaciones a otros aspectos del problema de la dependencia y el abuso de fármacos. A título de ejemplo, el Dr. Dorolle citó la creciente atención que hoy se concede a 1) la función del huésped y de su medio en la dependencia y en el consiguiente abuso y 2) la gran variedad de sustancias psicotrópicas actualmente utilizadas en forma abusiva. Esta extensión de la esfera de preocupaciones del Comité aparece claramente reflejada en el orden del día de la presente reunión.

El Comité eligió Presidente al Dr. N. B. Eddy, Vicepresidente al Dr. M. Granier-Doyeux y Relator al Dr. L. Goldberg.

1. DEPENDENCIA Y ABUSO DE FARMACOS: EVALUACION Y CRITERIOS DE FISCALIZACION

El Comité estima que se necesitan datos precisos y criterios bien fundados para determinar la gravedad del riesgo de abuso de los fármacos y la necesidad de imponer medidas de fiscalización, independientemente de que

* Los anteriores Comités de Expertos de la OMS que prepararon informes sobre la dependencia de fármacos se denominaron hasta 1956 « Comité de Expertos en Drogas que Engendran Hábito », de 1956 a 1964 « Comité de Expertos en Drogas Toxicomanígenas » y de 1964 a 1966 « Comité de Expertos en Drogas que Causan Dependencia ».

se establezcan o no nuevos instrumentos internacionales. Los criterios aplicados deben estar además sometidos a una revisión constante a fin de tener en cuenta el rápido desarrollo de los conocimientos científicos y la acelerada modificación del medio social.

1.1 Definiciones

Para los fines del presente estudio, el Comité ha adoptado las siguientes definiciones :

Fármaco. Se entiende por « fármaco » o « droga » toda sustancia que, introducida en el organismo vivo, puede modificar una o más de las funciones de éste.¹

Abuso. Uso excesivo, persistente o esporádico, incompatible o sin relación con la práctica médica habitual.

Farmacodependencia. Estado psíquico y a veces físico causado por la interacción entre un organismo vivo y un fármaco ; la farmacodependencia se caracteriza por modificaciones del comportamiento y por otras reacciones que comprenden siempre un impulso irreprimible a tomar el fármaco en forma continua o periódica a fin de experimentar sus efectos psíquicos y a veces para evitar el malestar producido por la privación. La dependencia puede ir o no acompañada de tolerancia. Una misma persona puede ser dependiente de uno o más fármacos.

Capacidad de dependencia física (CDF). Capacidad de un fármaco para reemplazar a otro del que el organismo se ha hecho físicamente dependiente, es decir, para suprimir los fenómenos de abstinencia que aparecerían tras la supresión brusca del fármaco causante de la dependencia inicial.

Fiscalización. Legislación nacional o acuerdo internacional cuya finalidad es regular y limitar la producción, la circulación y el empleo de fármacos según las necesidades médicas y científicas, en beneficio de la salud pública y con objeto de evitar el abuso de dicho fármaco.

1.2 El problema

Existen numerosas drogas que, introducidas en el organismo, producen en ciertas personas una reacción de satisfacción o bienestar que les lleva a seguir utilizándolas incluso hasta llegar al abuso o la dependencia. El abuso o la dependencia de la droga no plantean un problema de salud pública si se supone o se tiene la certeza de que los casos son esporádicos o poco frecuentes en la población, si es escaso el riesgo de difusión a otras personas y si los efectos nocivos parecen limitarse, o de hecho se limitan,

¹ Esa definición es intencionadamente más amplia que la de los medicamentos, que se utilizan siempre « en beneficio del individuo ». Véase *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 341, pág. 7 (sección 2).

al usuario. Esas formas de abuso se pueden evitar o combatir mediante una adecuada información del público y una asistencia médica correcta. En cambio, si la farmacodependencia origina modificaciones del comportamiento u otras reacciones que influyen negativamente en las relaciones personales del usuario, si provocan consecuencias físicas, sociales o económicas desfavorables tanto en éste como en otras personas, y si el fenómeno está realmente extendido en la población o amenaza extenderse, en este caso puede afirmarse que existe un problema de salud pública y la sociedad habrá de decidir entre otras cosas si conviene someter el fármaco a medidas de fiscalización. Las consideraciones que figuran a continuación tienen por objeto precisar los principios e indicar la naturaleza de los datos en que ha de fundarse esa decisión.

1.3 Evaluación del riesgo de dependencia

El hombre puede hacerse dependiente de una amplia variedad de sustancias que estimulan o deprimen el sistema nervioso central (SNC), con o sin alteración de las funciones perceptivas y cognoscitivas. Todos esos agentes tienen en común la facultad de producir modificaciones del comportamiento o un estado mental característico denominado dependencia psíquica. El sujeto experimenta una sensación de bienestar, un cambio de humor y un impulso psíquico que le lleva al consumo periódico o continuado de la sustancia con el fin de sentir sus efectos. Ese estado mental es el factor más importante de todos los que intervienen en la intoxicación crónica o repetida por fármacos psicotrópicos y hasta el único en el caso de algunos de éstos, incluso cuando la necesidad engendrada es muy vehementemente y conduce al sujeto a la perpetuación del abuso.

1.3.1 Dependencia psíquica

En la actualidad, los datos sobre la presencia y el grado de la dependencia psíquica proceden en su mayoría de historias clínicas, descripciones subjetivas y observaciones generales. Podrían obtenerse datos más seguros mediante pruebas cuantitativas controladas de doble anonimato, destinadas a medir los efectos subjetivos y las variaciones del comportamiento. Aunque se dispone ya de ciertas técnicas de medición y otras se encuentran en fase experimental, en este terreno tanto la elección de los enfermos como la justificación ética de la experiencia tropiezan con grandes dificultades.¹ Con todo, tres tipos de enfermos se han ofrecido voluntariamente a participar en los estudios: 1) sujetos cuya enfermedad exige una medicación continuada, sufran o no dolores persistentes; 2) sujetos que han llegado a la fase terminal de una enfermedad, en especial de naturaleza dolorosa, y 3) sujetos que son ya farmacodependientes, han sido encarcelados por

¹ Véase *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 403 (sección 4).

violación de las leyes y han sufrido numerosas recaídas tras periodos de abstinencia y de tratamiento forzados. En los sujetos de los dos primeros grupos sólo es lícito aplicar un tratamiento experimental si hay motivos para pensar que puede ser beneficioso. El estado clínico permite comparar los efectos del medicamento ensayado con los de un agente conocido que tenga la misma indicación terapéutica. Habrá que prestar especial atención a la administración en condiciones de doble anonimato bien controladas, así como a la observación y el registro exacto de los datos. En forma análoga, si en el grupo tercero aparece una farmacodependencia, su presencia será un elemento más de una evolución clínica preestablecida. La bibliografía sobre las técnicas que pueden emplearse en los tres grupos de enfermos es muy abundante.¹

Muchos investigadores han utilizado listas de adjetivos o cuestionarios de otros tipos para evaluar las reacciones subjetivas. Los trabajos efectuados en el Addiction Research Center (Estados Unidos) han permitido establecer un cuestionario, el « Addiction Research Center Inventory » (ARCI), que comprende 550 preguntas o frases a las que se puede responder por « sí » o « no ».² Ese cuestionario ha sido ensayado en experiencias de administración cruzada de un placebo con alguno de los siete fármacos siguientes: morfina, anfetamina, pentobarbital, alcohol, dietilamida del ácido lisérgico (LSD),³ pirahexilo⁴ y clorpromacina.⁵ Los sujetos eran personas hospitalizadas a causa de una farmacodependencia del tipo morfínico, pero como los trabajos duraron varios años las comparaciones no siempre se establecieron con los mismos sujetos. Los enfermos habían utilizado todas o casi todas las sustancias ensayadas, pero en el momento en que se hicieron las comparaciones llevaban algún tiempo sin hacer uso de ellas. Por medio del cuestionario ARCI se establecieron listas o escalas que permitían diferenciar el efecto del fármaco estudiado del efecto placebo. Para cada producto se establecieron dos escalas: 1) una « escala significativa » o lista de apreciaciones, que permitía diferenciar con un grado de significación inferior al 5 % el placebo del fármaco en un grupo de ensayo de 50 personas y en un segundo grupo de confirmación de otras 50 personas; 2) una « escala marginalmente significativa » que permitía distinguir el efecto placebo del efecto del fármaco (siempre con un grado de significación del 5 % o menos), pero sólo en el conjunto de los 100 sujetos.

¹ Cass, L. J. Laing, J. T. y Frederik, W. S. (1961) *Curr. ther. Res.*, 3, 289; Eddy, N. B., Lee, L. E. jr y Harris, C. A. (1959) *Bull. Narcot.*, 11, N° 1, 3; Eddy, N. B., Piller, M., Pirck, L. A., Schrappe, O. y Wende, S. (1960) *Bull. Narcot.*, 12, N° 4, 1; Halbach, H. y Eddy, N. B. (1963) *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 28, 139; Hollister, L. E. y Glazener, F. S. (1960) *Psychopharmacologia*, 1, 336.

² Haertzen, C. A., Hill, H. E. y Belleville, R. E. (1963) *Psychopharmacologia*, 4, 155.

³ Denominación común internacional propuesta: lisérgida.

⁴ Pirahexilo = 7,8,9,10-tetrahidrocannabinol.

⁵ Hill, H. E., Haertzen, C. A., Wolbach, A. B. jr y Miner, E. J. (1963) *Psychopharmacologia*, 4, 184.

El empleo del ARCI asociado con la administración de un fármaco y la comparación subsiguiente de los resultados con las escalas antes mencionadas pueden servir al menos para clasificar las reacciones subjetivas en relación con las que provocan otros agentes conocidos y capaces de producir dependencia. Al propio tiempo se podría determinar la capacidad del producto para provocar una farmacodependencia del mismo tipo. No obstante, conviene tener en cuenta que tanto el ARCI como otros cuestionarios análogos habrán de comprobarse y valorarse en una mayor variedad de poblaciones y en situaciones que no se han podido explorar hasta ahora.

En distintos centros se están aplicando actualmente las técnicas electroencefalográficas al estudio de los problemas ligados a los efectos de las drogas, inclusive los provocados por la supresión, y estos trabajos abren nuevas perspectivas de investigación que aún podrían ampliarse con el empleo de métodos neurofisiológicos en el hombre y el animal.¹ Otro campo de estudio que podría ser muy fructífero es la acción de las drogas causantes de dependencia sobre los sistemas transmisores del SNC. Todos estos enfoques pueden contribuir a establecer una clasificación de los fármacos y de su capacidad para causar dependencia.

Ciertos métodos de experimentación animal, basados en dispositivos técnicos que permiten al animal autoadministrarse un producto en forma de bebida o por sonda permanente intragástrica o intravenosa, pueden facilitar la evaluación de la dependencia psíquica. Se obtienen así datos sobre las respuestas del animal al fármaco en los tres aspectos siguientes: 1) « agrado » o « aversión », 2) preferencias, en el caso de que se proponga al animal la elección entre el medicamento y otras sustancias, y 3) intensidad de la tendencia impulsiva a seguir tomando el producto. Están en estudio los distintos factores que pueden influir en la búsqueda de la droga, inclusive la interacción entre distintos productos. Además, habrá que ensayar una amplia gama de sustancias, en particular las que manifiestamente se utilizan en forma abusiva y causan una dependencia psíquica en el hombre, así como las de estructura química o de propiedades farmacológicas afines, los nuevos productos químicos considerados como excitantes o depresores del SNC y los alucinógenos. Esos métodos proporcionan datos a la vez interesantes y orientadores, pero ninguno ha alcanzado el grado de refinamiento y reproducción indispensable para extraer conclusiones sobre las posibilidades de que el hombre contraiga una dependencia psíquica respecto a un nuevo agente. Las técnicas correspondientes se encuentran descritas en distintas publicaciones.²

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 381.

² Deneau, G. A., Yanagita, T. y Seevers, M. H. (1964) *Pharmacologist*, **6**, 182; Harris, R. T., Claghorn, J. L. y Schoolar, J. C. (1968) *Psychopharmacologia (Berl.)*, **13**, 81; Nichols, J. R. (1963) *Psychol. Rep.*, **13**, 895; Pickens, R. y Harris, W. C. (1968) *Psychopharmacologia (Berl.)*, **12**, 158; Pickens, R. y Thompson, T. (1968) *J. Pharmacol. exp. Ther.*, **161**, 122; Weeks, R. J. (1962) *Science*, **138**, 143.

1.3.2 Dependencia física

Las técnicas utilizadas para descubrir la dependencia física se encuentran mucho más perfeccionadas que las destinadas a poner de manifiesto la dependencia psíquica y, en conjunto, puede considerarse que dan respuestas seguras no sólo de tipo afirmativo o negativo sino también sobre el grado de capacidad de dependencia por comparación con otras sustancias conocidas. Existen métodos para el estudio de la farmacodependencia de tipo morfínico en el mono y en otras especies (ratón, rata y perro), de la de tipo barbitúrico en el mono y el perro, y de la de ambos tipos en el hombre.¹ Aunque las pruebas de la farmacodependencia de tipo morfínico en el ratón y la rata son fundamentalmente exploratorias, proporcionan valiosos datos sobre la tolerancia e incluso pueden tener cierto valor de predicción si la sustancia ensayada se compara con un agente conocido. Se ha observado que los resultados obtenidos en el mono con las sustancias de tipo morfínico y en el perro con las de tipo barbitúrico son cualitativamente muy semejantes a los observados en el hombre y a menudo muestran también una buena correlación cuantitativa. Los principios generales en que se basan esos métodos son: 1) provocar una dependencia física con un agente conocido del tipo al que se cree pertenece la sustancia ensayada y determinar entonces la capacidad del agente estudiado para suprimir (en forma definitiva o transitoria y tras administración única o repetida) los síntomas de abstinencia que aparezcan; es decir, determinar la capacidad de dependencia física del agente estudiado; 2) averiguar si aparece o no una dependencia física y eventualmente un síndrome de abstinencia tras la administración repetida del agente estudiado; éste debe mantenerse constantemente a una concentración eficaz en el organismo durante periodos variables y el síndrome de abstinencia se pondrá de manifiesto por administración de un antagonista específico o por supresión brusca de la sustancia.

Cuando los resultados obtenidos con esos métodos son claramente positivos pueden servir de base para evaluar, por una parte, las posibilidades de que un agente determinado produzca dependencia física en el hombre y, a veces, la magnitud del riesgo para la salud pública. Las conclusiones positivas obtenidas en el mono se han visto así confirmadas en el hombre. En lo que se refiere a la capacidad de crear una dependencia física de tipo barbitúrico en el perro, los resultados y los estudios comparativos son por ahora más escasos, aunque algunos resultados positivos se han confirmado en clínica.

Cuando el ensayo de un agente en el animal da resultados dudosos o incluso negativos, mientras que otros estudios indican ciertas analogías con

¹ Halbach, H. y Eddy, N. B. (1963) *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 28, 139; *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, N° 287.

alguna sustancia de capacidad conocida para causar dependencia, puede ser necesario estudiar directamente en el hombre la capacidad para crear una farmacodependencia.

Los métodos empleados para el estudio de los analgésicos de efecto morfínico y de los sedantes de efecto barbitúrico varían según que los sujetos sean enfermos que reciben el medicamento por razones terapéuticas o reconvalecientes farmacodependientes ; sin embargo, los principios son siempre los mismos : 1) administración continua de las dosis precisas para obtener un alivio sintomático sin que aparezcan signos de toxicidad ; 2) observación cuidadosa de todo cambio del comportamiento y evaluación de la atracción que ejerce el fármaco sobre el enfermo, combinada si es posible con el remplazamiento periódico por un placebo ; y 3) salvo en los casos terminales, supresión ulterior (al menos temporalmente) para ver si aparecen síntomas de abstinencia.

En los estudios de reconvalecientes puede ser útil remplazar la droga que causó la dependencia por la sustancia estudiada. En el caso de los agentes de posibles efectos morfínicos cabe administrar intermitentemente algún antagonista específico de los opiáceos, que precipitará la aparición de los signos de supresión cuando el proceso de dependencia física está en curso.

Las técnicas experimentales de autoadministración citadas al tratar de la dependencia psíquica se pueden aplicar también al estudio de la dependencia física producida por una amplia gama de fármacos.

1.4 Criterios para determinar la necesidad de fiscalización

La fiscalización de un fármaco puede ser necesaria siempre que se cumpla al menos una de las dos condiciones siguientes :

1) Cuando se sepa que el empleo abusivo de la sustancia no es solamente esporádico o localizado, que sus efectos no se limitan al usuario, que su difusión implica una comunicación entre el drogado y los consumidores potenciales y que empieza a establecerse un tráfico ilícito de la droga en cuestión.

2) Cuando se proyecte utilizar el fármaco en medicina y los datos experimentales muestren que presenta un riesgo notable de engendrar una dependencia física o psíquica, y el fármaco haya sido o pudiera ser comercializado.

Si no se cumple ninguna de esas condiciones no se plantea la necesidad de fiscalización.

Las características de los distintos tipos de farmacodependencia se encuentran descritas en diferentes publicaciones.¹ La sociedad ha tomado

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, Nº 273, pág. 13 (Anexo 1) ; Eddy, N. B., Halbach, H., Isbell, H. y Seevers, M. H. (1965) *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 32, 721.

ya la decisión de aplicar medidas especiales nacionales e internacionales de fiscalización a determinados tipos de agentes capaces de causar dependencia (morfina, cocaína, cannabis). En algunos países también se han adoptado medidas nacionales más o menos amplias aplicables a otros tipos de sustancias (estimulantes, sedantes y alucinógenos). El presente informe no es lugar adecuado para tratar de la naturaleza y la amplitud de la fiscalización necesaria ni del nivel nacional o internacional en que debe situarse; un Comité de Expertos de la OMS ha descrito ya ciertos requisitos mínimos¹ y la Asamblea Mundial de la Salud ha recomendado la adopción de diversas medidas.² Conviene señalar, no obstante, que la evolución actual de la sociedad y los progresos de la investigación médica crean y seguirán creando situaciones en las que es indispensable examinar sin pérdida de tiempo la necesidad de fiscalizar ciertos fármacos. No hay que olvidar además que el riesgo para la salud pública es el factor fundamental que ha de tenerse en cuenta antes de adoptar una decisión en favor o en contra de la fiscalización de un tipo determinado de sustancias.

1.4.1 *Fármacos ya en uso*

En una situación real en la que el producto se encuentra ya en uso, toda decisión sobre la necesidad de la fiscalización ha de basarse en una evaluación del riesgo y puede llevar a la formulación de recomendaciones para la fiscalización a nivel internacional o nacional según el sentido que se dé a la expresión « empleo localizado » y habida cuenta de la gravedad de los efectos nocivos, del grado de comunicabilidad y de la amplitud del tráfico ilícito. Esta situación se observa, por ejemplo, en el caso del empleo abusivo de drogas que carecen de indicaciones médicas esenciales, como sucede con la LSD y las sustancias destinadas a obtener efectos análogos. Si los datos disponibles sobre el fármaco que es objeto de empleo abusivo no son suficientemente precisos, puede ser necesario hacer un estudio comparativo con alguna sustancia de referencia según las técnicas antes citadas de evaluación de los efectos subjetivos y las modificaciones del comportamiento.

La naturaleza y la amplitud de las medidas de fiscalización de un determinado fármaco dependen del grado de aceptación, de la naturaleza del empleo normal y abusivo, y de las características y la gravedad del riesgo que supone para la salud pública. A ese respecto habrán de tenerse en cuenta las opiniones de los organismos competentes sobre los riesgos que supone el empleo de dicha sustancia.

Para adoptar una decisión bien fundada respecto a las medidas de fiscalización es indispensable disponer de datos seguros y completos; por

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1965, N° 312, pág. 10 (sección 7).

² *Act. of. Org. mund. Salud*, 1965, 143, 31 (Resolución WHA18.47); 1967, 160, 26 (Resoluciones WHA20.42, WHA20.43); 1968, 168, 20 (Resolución WHA21.42).

desgracia, con harta frecuencia la información previa es insuficiente tanto en calidad como en cantidad. Los datos suministrados por una sola disciplina pueden ser abundantes y seguros, pero a menudo se requiere un enfoque multidisciplinario. Las técnicas y la experiencia propias de los especialistas en sociología, psicología y epidemiología tienen a este respecto gran importancia. Por ejemplo, las investigaciones sobre la actitud ante las drogas, las formas de uso y abuso, y la modificación de esas actitudes y formas con el tiempo, pueden proporcionar valiosos datos sobre el riesgo de que aumente la frecuencia de la farmacodependencia y el consiguiente abuso, así como sobre el peligro de que el fenómeno adquiera proporciones epidémicas. Al mismo tiempo suministrarán datos indispensables para decidir la actitud que ha de tomarse en los planos legislativo, educativo y terapéutico. Desde el punto de vista práctico, en la evaluación de los distintos elementos (amplitud real del problema, riesgos y formas de propagación epidémica, etc.) y en la compilación de los datos necesarios para establecer una política sanitaria apropiada puede ser muy útil constituir grupos móviles especializados en las disciplinas mencionadas. Teniendo en cuenta el valor de los estudios transversales y longitudinales sobre personas farmacodependientes, es de lamentar que sean tan escasos los realizados hasta ahora en las debidas condiciones. También sería muy útil evaluar científicamente de las repercusiones que puede tener cualquier modificación de las medidas de fiscalización sobre la utilización normal y abusiva de los fármacos o sobre otras formas de comportamiento.

Los métodos de investigación de drogas en los humores orgánicos, en particular en la orina, constituyen otro progreso reciente que permite obtener datos seguros y objetivos sin necesidad de recurrir al interrogatorio del usuario, presunto o confirmado. En consecuencia, ese método no sólo es útil como procedimiento de diagnóstico y de vigilancia terapéutica, sino también como complemento de otras técnicas en la encuesta epidemiológica sobre la prevalencia y la incidencia del abuso de fármacos.

Es evidente que para poder reunir datos suficientes en cantidad y calidad habrá que facilitar el desarrollo de una amplia gama de instalaciones y actividades.

1.4.2 *Nuevos fármacos destinados a usos médicos*

En esta situación esencialmente preventiva, lo que importa es proteger al público contra los riesgos de la farmacodependencia y del empleo abusivo de las nuevas sustancias terapéuticas, sin por ello restringir la disponibilidad de esas drogas para las investigaciones necesarias. En la mayoría de los países, el público está protegido por reglamentos nacionales que limitan la selección y la circulación de los medicamentos en las fases iniciales de investigación. Una vez autorizado el uso médico de un fármaco, las modalidades de comercialización y la magnitud del riesgo de tráfico ilícito pueden

justificar la institución de medidas de fiscalización no sólo nacionales sino también internacionales. Al formular recomendaciones acerca de la fiscalización habrán de tenerse en cuenta el tipo de preparación y el uso médico a que se destina. Toda decisión ha de basarse como mínimo en los datos complementarios siguientes :

- 1) datos farmacológicos que comprendan en especial un estudio comparativo con un fármaco conocido de propiedades análogas ;
- 2) evaluación de la capacidad de dependencia física, efectuada en animales de una especie apropiada y por comparación con una droga de referencia adecuada ; si los resultados son equívocos habrá que hacer la comparación en el hombre con agentes adecuados mediante técnicas de determinación de la dependencia física y psíquica, prestando la atención debida a los aspectos éticos de este estudio ;¹
- 3) evaluación de la capacidad de provocar tolerancia en más de una especie.

En el caso de las mezclas que contienen sustancias sometidas ya a fiscalización, el factor decisivo será la presencia del agente fiscalizado ; en general se pondrá en duda la eficacia de los restantes agentes de la mezcla para evitar el empleo abusivo. Estas mezclas sólo podrán declararse exentas de la fiscalización habitual si reúnen las siguientes condiciones :

- 1) cuando puede excluirse la posibilidad de que el consumo de dosis múltiples lleve a un grado de abuso suficiente para crear o mantener una farmacodependencia ;
- 2) cuando el componente de la mezcla sometido a fiscalización no puede aislarse por medios más sencillos o menos costosos que la preparación inicial ;
- 3) cuando es indudable que los ingredientes nuevos constituyen un obstáculo para el empleo abusivo o evitan la aparición de una farmacodependencia.

2. ACTIVIDADES DE LOS ORGANISMOS INTERNACIONALES INTERESADOS EN LA FARMACODEPENDENCIA

2.1 Actividades de la OMS

El Comité aprueba el enfoque dado a los problemas de la dependencia del alcohol y otras drogas en el 14º informe del Comité de Expertos de la

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1968, N° 403 (sección 4).

OMS en Salud Mental, y considera de especial importancia los siguientes párrafos de dicho informe: ¹

« El Comité reconoció que, pese a las diferencias existentes entre la dependencia del alcohol y la causada por otras drogas, la etiología y el tratamiento de ambos estados patológicos presentan numerosas e importantes analogías. Mientras que la magnitud y la naturaleza del problema (v. g., tipo de dependencia y características del uso y del abuso) varían mucho de unos países a otros, otros factores, como el paso relativamente frecuente de una droga a otra, el abuso nada raro de dos o más drogas al mismo tiempo, la complejidad y la variabilidad de las prácticas abusivas y la rápida aparición de nuevos medicamentos que se prestan al abuso ponen de relieve la necesidad de considerar la dependencia del alcohol y la causada por otras drogas como facetas de un mismo problema, cuyo denominador común es una dependencia psíquica que puede revestir diversos aspectos. El abuso de las drogas, en la medida en que perturba la conducta del toxicómano y es origen de conflictos para otros individuos o para la sociedad, plantea diferentes problemas de salud pública que se pueden identificar, clasificar y tratar desde el punto de vista médico. Ello no significa, por supuesto, que dichos problemas sean exclusivamente sanitarios, toda vez que en la etiología, el tratamiento, la profilaxis y la prevención intervienen también factores de orden social, cultural, jurídico, económico, etc. *Es necesario dejar bien sentado que la dependencia causada por el alcohol y otras drogas plantea graves problemas de salud pública, que deben examinarse no sólo en función del agente toxicomanígeno sino también del sujeto y del medio en que éste vive.* »

No es posible aplicar por igual este enfoque de conjunto a todos los aspectos del problema del alcoholismo y de la dependencia de otras drogas. Siempre hay que tener presentes las condiciones locales, tales como la estructura social, las actitudes individuales y culturales, la incidencia y la prevalencia de las dependencias causadas por diversos agentes. En general, el enfoque de conjunto es sumamente útil para la investigación, pero no lo es tanto para el tratamiento y la educación, y todavía lo es menos para las medidas de lucha. »

El Comité estima que una de las mayores ventajas del enfoque de conjunto preconizado es el efecto beneficioso que ejercerá sobre la actitud de cuantos trabajan en esa esfera de actividades.

El Comité también tomó nota de las valiosas indicaciones formuladas por el Grupo Científico de la OMS sobre Investigaciones de Psicofarmacología ² y por el Grupo Científico de la OMS sobre Investigaciones Neurofisiológicas y Estudios sobre la Conducta en Psiquiatría. ³

2.1.1 Vigilancia de los efectos nocivos de los medicamentos

El Comité observó que la OMS presta cada vez más atención al desarrollo de técnicas adecuadas para vigilar los efectos nocivos de los medicamentos y obtener así, en una fase muy precoz, datos sobre los riesgos que los nuevos medicamentos pueden entrañar para la salud pública. El Comité tomó nota con agrado de que, en respuesta a la sugerencia formulada en

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 363, pág. 8 (sección 1.1.1).

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 371.

³ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1967, N° 381.

su 14º informe,¹ la dependencia de drogas ha quedado incluida entre los efectos nocivos que se han de vigilar. Con destino a un proyecto piloto de la OMS de investigaciones sobre vigilancia internacional de los medicamentos, proyecto que implica una estrecha colaboración entre organismos nacionales e internacionales, se ha preparado una lista de términos relativos a la farmacodependencia, el abuso de medicamentos y los estados de supresión. Un sistema de vigilancia que permita conocer en breve plazo los datos procedentes de numerosas regiones permitirá llamar rápidamente la atención sobre los riesgos de empleo abusivo de un fármaco, en especial de un producto nuevo, y facilitará la identificación de los caracteres de la dependencia y del abuso. Por otra parte, dicho sistema de vigilancia podría ser también útil para el estudio epidemiológico de la farmacodependencia y de los abusos relacionados con ella.

El Comité señaló por último que la inclusión de distintos tipos de farmacodependencia en la reciente revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades² contribuirá a facilitar la detección precoz y el estudio de la farmacodependencia y del abuso de medicamentos, así como la compilación de datos sobre esos problemas y otros afines.

2.2 Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas

El Comité tomó nota de que la Comisión de Estupefacientes del Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas,³ según los informes de sus 21º y 22º periodos de sesiones, ha aceptado la mayor parte de las recomendaciones de los precedentes Comités de Expertos de la OMS que trataron de la farmacodependencia. No obstante, en su 22º periodo de sesiones,⁴ la Comisión llegó a la conclusión de que una de las recomendaciones formuladas en 1963 por el Comité de Expertos de la OMS en Drogas Toxicomanígenas⁵ no podía aceptarse en la forma propuesta. De acuerdo

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1965, N° 312, pág. 11 (sección 10).

² Organización Mundial de la Salud (1967) *Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Defunción*, revisión de 1965, Ginebra.

³ Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes (1966) Documento E/4294 ; (1968) Documento E/4455 (*Consejo Económico y Social : Documentos Oficiales*).

⁴ Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes (1968) Documento E/4455, pág. 6 (párrafos 41-42) (*Consejo Económico y Social : Documentos Oficiales*).

⁵ Teniendo en cuenta la necesidad de que las listas anexas a la Convención Unica aparezcan actualizadas en el momento de su entrada en vigor, la Comisión de Estupefacientes de las Naciones Unidas invitó a la OMS en su reunión de 1962 a que formulara recomendaciones sobre las enmiendas que debían introducirse (Documento E/3648 ; E/CN.7/432, pág. 38, párrafo 251). El Comité de Expertos de la OMS en Drogas Toxicomanígenas, reunido en noviembre de 1963, señaló entre otras cosas que en la Lista I « debe añadirse el siguiente texto (después del epígrafe 'Trimeperidina') :

'Cualquier otro producto obtenido de alguno de los alcaloides fenantrénicos del opio o de los alcaloides ecgonínicos de la hoja de coca, no incluido en las Listas I o II ni elaborado o utilizado exclusivamente para hacer investigaciones locales

con esa recomendación, en ciertos casos convenía incluir en la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961 « cualquier otro producto obtenido de alguno de los alcaloides fenantrénicos del opio o de los alcaloides ecgonínicos de la hoja de coca ». Desde que se formuló esa recomendación se han efectuado rápidos progresos en la investigación de antagonistas específicos de los opiáceos,¹ muchos de los cuales se obtienen hoy a partir de alcaloides fenantrénicos extraídos del opio. Por conveniente que fuera el « valor preventivo »² en el momento en que se adoptó la recomendación original, en la actualidad no parece que la estructura química pueda considerarse a efectos de fiscalización como un indicio seguro de la capacidad de engendrar dependencia. En vista de ello, el Comité recomienda que no se adopte ninguna nueva medida al respecto.

2.3 División de Estupefacientes de las Naciones Unidas

El Comité ha tomado nota de las actividades de la División de Estupefacientes de las Naciones Unidas en lo que se refiere al mejoramiento de los servicios de asistencia a los toxicómanos. Entre esas actividades figuran un viaje de estudios por el sudeste asiático en el que se examinaron los medios de tratamiento y rehabilitación de los toxicómanos (febrero de 1968), las enseñanzas sobre tratamiento y rehabilitación en los seminarios organizados para los funcionarios de los servicios de vigilancia y el envío a los gobiernos de un cuestionario destinado a evaluar su interés por la atribución de becas para el estudio de la farmacodependencia en el curso de los cinco próximos años.

El Comité, informado de que ya se ha publicado la tercera revisión de la *Lista multilingüe de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional*,³ elogió el trabajo llevado a cabo por la Secretaría de las Naciones Unidas y sus consultores en la revisión de dicha lista, que ha sido considerablemente aumentada. El Comité fue informado también de que en adelante la lista de drogas sujetas a fiscalización internacional, publicada anualmente por la División, y la lista de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional publicada por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, quedarán unidas en una sola.

autorizadas, a menos que el gobierno interesado considere que el producto en cuestión no surte efectos [de dependencia] semejantes a los de la morfina o la cocaína.» Véase: *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, N° 273, pág. 8 (sección 3). Las palabras entre corchetes fueron incluidas en el informe *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 343, pág. 8 (sección 4).

¹ Véase también la sección 7.

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, N° 343, pág. 8 (sección 4).

³ Naciones Unidas (1968) *Estupefacientes sometidos a fiscalización internacional. Lista multilingüe*, tercera edición (documento E/CN.7/513).

2.4 Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes

El Comité tomó nota de que el 2 de marzo de 1968, el Comité Central Permanente de Estupefacientes (CCPE) y el Organismo de Fiscalización de Estupefacientes (OFE) han sido sustituidos por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), de conformidad con lo dispuesto en la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1968. En su informe final,¹ el CCPE y el OFE han hecho una excelente exposición sobre la evolución de la fiscalización internacional de estupefacientes y la situación actual en la materia.

2.5 Problemas no incluidos en la Convención Unica

El Comité tomó nota también del creciente interés que suscitan en distintos organismos internacionales los problemas del uso normal y de abuso de fármacos no incluidos en la Convención Unica. Esas actividades de los organismos se examinan con detalle en la sección 3 del presente informe.

3. ABUSO Y FISCALIZACION DE LOS FARMACOS NO SOMETIDOS A FISCALIZACION INTERNACIONAL

El Comité tomó nota de las anteriores recomendaciones de los comités de expertos de la OMS,² de la Asamblea Mundial de la Salud³ y de otros organismos internacionales⁴ acerca del abuso y la fiscalización de los

¹ Naciones Unidas, Comité Central Permanente de Estupefacientes y Organismo de Fiscalización de Estupefacientes (1967) *Informe final*, Documento E/OB/23-E/DSB/25 (*Consejo Económico y Social : Documentos Oficiales*).

² *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1952, N° 57, pág. 11 (sección 8); 1954, N° 76, pág. 11 (sección 8); *Wld Hlth Org. techn. Rep. Ser.*, 1952, N° 57, pág. 11 (sección 8); 1954, N° 76, pág. 11 (sección 8); *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1957, N° 116, pág. 10 (sección 10); 1964, N° 273, pág. 11 (sección 7); 1965, N° 312, pág. 10 (sección 7); 1966, N° 343, pág. 12 (sección 8).

³ *Act. of. Org. mund. Salud*, 1965, 143, 31 (Resolución WHA18.47); 1967, 160, 26 (Resoluciones WHA20.42 y WHA20.43); 1968, 168, 20 (Resolución WHA21.42).

⁴ Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes (1956) Documento E/2891, pág. 41 (párrafo 328); (1957) Documento E/3010/Rev.1, pág. 42 (párrafo 388); (1962) Documento E/3648, pág. 32 (párrafo 205); (1966) Documento E/4294, pág. 42 (305); (1968) Documento E/4455, pág. 38 (párrafo 325); pág. 39 (párrafo 335) (*Consejo Económico y Social : Documentos Oficiales*).

Naciones Unidas, Consejo Económico y Social (1967) *Documentos Oficiales*, 42° *Periodo de Sesiones, Resoluciones, Suplemento N° 1*, Documento E/4393, pág. 6 (resolución 1197); (1968) *Documentos Oficiales*, 44° *Periodo de Sesiones, Resoluciones, Suplemento N° 1*, documento E/4548, pág. 7 (Resolución 1293), pág. 7 (Resolución 1294).

Naciones Unidas, Comité Central Permanente de Estupefacientes (1965) documento E/OB/21, pág. XXXIII (párrafo 164); (1966) documento E/OB/22, pág. XXXI (párrafo 128) (*Informe al Consejo Económico y Social sobre la actividad del Comité*).

Naciones Unidas, Comité Central Permanente de Estupefacientes y Organismo de Fiscalización de Estupefacientes (1967), *Informe Final*, Documento E/OB/23-E/DSB/25, págs. 25-32 (párrafos 112-164) (*Consejo Económico y Social : Documentos Oficiales*).

fármacos que no se encuentran sometidos a fiscalización internacional e hizo suyas las opiniones de esos organismos sobre la urgente necesidad de establecer una fiscalización internacional para algunas de tales sustancias.

El Comité examinó los caracteres de ciertas sustancias que no están sometidas a fiscalización internacional pero a las que hoy se considera capaces de provocar distintos tipos de farmacodependencia con riesgo para la salud pública.¹ Tales sustancias pueden clasificarse según su estructura química o su acción farmacológica. Las clasificaciones de ese tipo no sólo tienen valor teórico sino que también permiten identificar en las etapas iniciales de la investigación a los nuevos fármacos que podrían dar lugar a abusos. La clasificación farmacológica es útil además para determinar el tipo de pruebas científicas requeridas con objeto de evaluar la capacidad de una sustancia para provocar dependencia. Sin embargo, ni las clasificaciones químicas ni las farmacológicas sirven para precisar si un producto debe someterse o no a fiscalización ni para definir el tipo de fiscalización requerido. En efecto,

- 1) bastan ligeras diferencias de estructura química para producir grandes modificaciones de la capacidad de engendrar dependencia ;
- 2) diversas drogas de distinta estructura química pueden figurar en el mismo grupo farmacológico y causar tipos análogos de farmacodependencia ; y
- 3) en todos los grupos, la actividad de las sustancias y su capacidad para engendrar dependencia son sumamente variables.

Por otra parte, no puede excluirse que en el porvenir surjan tipos de farmacodependencia distintos de los que hoy se conocen.

Por esos motivos, el Comité ha llegado a la conclusión de que toda decisión sobre la necesidad, el tipo y el grado de fiscalización internacional ha de basarse en dos consideraciones : a) la magnitud del riesgo para la salud pública y b) la utilidad terapéutica del fármaco.

El Comité estimó además que las recomendaciones relativas a la fiscalización se deben inspirar en los siguientes principios :

- 1) el rigor de la fiscalización dependerá de las consideraciones formuladas en el párrafo precedente ;
- 2) las disposiciones adoptadas han de ser suficientemente flexibles para que en cualquier momento pueda instituirse una fiscalización apropiada si los nuevos conocimientos lo justifican ;
- 3) se tomarán las medidas oportunas para que los investigadores puedan disponer de las sustancias requeridas para sus trabajos, incluso de

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, N° 273, pág. 13 (Anexo 1) ; 1964, N° 287, pág. 4 (sección 2) ; Eddy, N. B., Halbach, H. Isbell H. y Seevers, M. H. (1965) *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 32, 721.

las más peligrosas, siempre que ello esté justificado y se adopten las precauciones precisas.

En cuanto a la necesidad de establecer distintos niveles de fiscalización, el Comité consideró que los fármacos se podrían dividir en cinco grupos de acuerdo con los principios antes enunciados :

a) Sustancias que en la actualidad no tienen indicaciones terapéuticas reconocidas y que son muy peligrosas para la salud pública. Este grupo podría comprender drogas tales como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y los tetrahidrocannabinóles. Tales productos deberían estar sometidos a las medidas de fiscalización más rigurosas y sólo podría disponerse de ellos para la investigación científica.

b) Fármacos que se emplean o podrían emplearse ampliamente en medicina, pero que al propio tiempo entrañan un riesgo considerable para la salud pública. Podrían incluirse en este grupo ciertos fármacos que causan una dependencia de tipo anfetamínico o barbitúrico ; tales productos sólo se suministrarán para fines terapéuticos bajo una estricta fiscalización.

c) Fármacos con propiedades análogas a los del grupo b) pero mucho menos peligrosos, por lo que se pueden suministrar para fines terapéuticos con una fiscalización menos estricta que la aplicada a los fármacos del grupo b). En este grupo podrían figurar sustancias tales como las benzodiazepinas y ciertos barbitúricos de acción prolongada.

d) Fármacos de los grupos b) o c), pero mezclados con otras sustancias que no provocan dependencia en concentraciones tan pequeñas o en forma tal que hacen improbable el abuso y muy difícil la recuperación del ingrediente activo. Como ejemplos de esas preparaciones pueden citarse las mezclas de barbitúricos de acción prolongada con sustancias tales como los alcaloides de la belladona. La fiscalización sería menos estricta que la aplicada a las sustancias del grupo c).

e) Fármacos que pueden presentar cierto riesgo, aunque muy reducido, de farmacodependencia o abuso. Pueden citarse como ejemplos algunos antihistamínicos y antidepresivos. Este grupo serviría ante todo para llamar la atención de los gobiernos sobre la existencia de un riesgo posible pero reducido, y para impulsarles a vigilar el empleo de los medicamentos en cuestión y a señalar los casos de abuso.

El Comité estudió la posibilidad de establecer un sexto grupo que comprendiera los precursores químicos capaces de transformarse fácilmente en drogas causantes de dependencia. Sin embargo, como no es nada fácil definir los criterios de inclusión para las sustancias que han de formar parte de este grupo, es dudoso que de momento pueda establecerse. El Comité sugiere que en ciertos casos se incluya el producto precursor en el mismo grupo que el fármaco resultante.

El Comité llegó a la conclusión de que, en general, cada sustancia debe ser objeto de una evaluación individual antes de que se formulen recomendaciones sobre el rigor de la fiscalización que se le debe aplicar.

4. CANNABIS *

Como han señalado los precedentes comités de expertos de la OMS que se ocuparon de la farmacodependencia,¹ no existe actualmente ninguna necesidad de utilizar la cannabis como medicamento. Sin embargo, el consumo no médico de esa sustancia persiste e incluso ha aumentado en algunos países. En ciertos países se observan opiniones muy divergentes sobre la capacidad de la cannabis para provocar dependencia, así como sobre los efectos agudos y crónicos de la droga sobre el usuario y la colectividad, y sobre el tipo y la naturaleza de las medidas de fiscalización que se han de aplicar.

El Comité reafirma enérgicamente las opiniones expresadas en anteriores informes,² es decir, que la cannabis es una droga capaz de engendrar dependencia y de plantear problemas de salud pública y sociales, y que, en consecuencia, deben mantenerse las medidas de fiscalización.

En general, sin embargo, se convino en que sería necesario reunir más datos fundamentales sobre los efectos agudos y crónicos de la cannabis en el individuo y la sociedad a fin de poder determinar con precisión la gravedad del riesgo que entraña esa droga para la salud pública. El Comité tomó nota también de que ya se ha logrado el aislamiento en estado puro y la síntesis completa de los tetrahidrocannabinoides, importantes componentes de la cannabis que permitirán intensificar las investigaciones fundamentales sobre cuestiones tales como la tolerancia, la capacidad de dependencia, las posibilidades de empleo abusivo y los distintos efectos tóxicos agudos y crónicos.

5. HOJAS DE COCA Y COCAINA

Informado de que en la segunda reunión de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes se planteó el problema del valor de la

* Ganga, haxix, kif, maconha, marijuana y « pot » son algunos de los términos utilizados corrientemente para designar la cannabis. (Véase: Naciones Unidas (1968) *Estupefacientes sometidos a fiscalización internacional. Lista multilingüe*, 3ª edición (Documento E/CN.7/513).)

¹ *Org. mond. Santé Sér. Rapp. techn.*, 1952, N° 57, pág. 11 (sección 7); *Wld Hlth Org. tech. Rep. Ser.*, 1952, N° 57, pág. 11 (sección 7); *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1961, N° 211, pág. 11 (sección 3); 1965, N° 312, pág. 12 (sección 9).

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1955, N° 95, pág. 13 (sección 12); 1964, N° 273, pág. 15 (Anexo 1).

hoja de coca y de sus preparaciones en la práctica médica, el Comité estimó que esos productos no ofrecen el menor interés en la medicina moderna. Ya el Comité de Expertos de la OMS en Drogas que Causan Dependencia¹ afirmó en su 14º informe que, si bien la cocaína se utilizaba todavía en algunos países, el uso médico estaba « prácticamente abandonado ». En la actualidad se dispone de cierto número de eficaces anestésicos locales que no parecen engendrar ni dependencia ni abuso.

El Comité tomó nota con inquietud del creciente empleo de las hojas de coca en ciertas regiones y reiteró las opiniones expresadas en anteriores informes.^{1, 2}

6. TERAPEUTICA CONTINUADA CON METADONA

El Comité, después de analizar las recientes experiencias de administración continuada de metadona a los sujetos dependientes de la heroína (método de tratamiento mencionado ya en un informe precedente³), observó que en la actualidad se utilizan distintas variantes de este método; hasta ahora, la experiencia más amplia se ha obtenido con dosis elevadas, si bien se utiliza también una pauta basada en el empleo de dosis bajas.

Fundándose en los datos disponibles, el Comité opina que el tratamiento de la farmacodependencia de tipo morfinico por administración continuada de metadona se encuentra todavía en la fase experimental y no puede pasar a la práctica médica corriente, ya que requiere el pleno apoyo de un servicio médico multidisciplinario capaz de adoptar las medidas terapéuticas, sociales y de rehabilitación necesarias, vigilar las posibles recaídas o el empleo de varios fármacos a la vez y facilitar datos para la evaluación científica y la investigación.

Pese a las llamativas mejorías observadas en enfermos en los que el tratamiento había fracasado repetidamente, el Comité estima que esta terapéutica no ha sido todavía objeto de una evaluación satisfactoria. A este respecto se precisan ensayos clínicos bien planeados, que comprendan series científicamente establecidas de enfermos con grupos testigo, a fin de evaluar la influencia de otros factores además de la metadona. Las distintas pautas de tratamiento continuado con metadona comprenden medidas terapéuticas complementarias y hasta ahora se han aplicado en particular a enfermos cuidadosamente seleccionados, impulsados por una fuerte motivación y sometidos después a un programa de vigilancia basado en el principio del apoyo mutuo. No parece tampoco que en otros aspectos

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1965, Nº 312, pág. 10 (sección 8).

² *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1964, Nº 273, pág. 6 (sección 2).

³ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, Nº 343, pág. 10 (sección 6).

(edad, grupo étnico y nivel de instrucción) esos enfermos constituyan una muestra representativa de la población de toxicómanos.

Por último, no hay que olvidar que la propia metadona crea un estado de dependencia y que las personas que toman regularmente ese fármaco en un tratamiento continuado siguen experimentando una dependencia de tipo morfínico ; así pues, en tales pacientes es indispensable tener en cuenta el problema de la supresión definitiva de la metadona.

7. ANTAGONISTAS ESPECIFICOS DE LOS OPIACEOS EMPLEADOS EN TERAPEUTICA

El empleo de la ciclazocina como antagonista de la morfina en las personas que padecen una dependencia de tipo morfínico ha sido ya examinado en el 15º informe del Comité de Expertos de la OMS en Drogas que causan Dependencia.¹ Ese medicamento sigue dando resultados bastante satisfactorios en los casos en que su administración forma parte de un programa completo de medidas terapéuticas. A pesar de ser antagonista de productos estupefacientes, la ciclazocina posee ciertas propiedades de tipo morfínico ; sin embargo, el Comité no ha recogido dato alguno que sugiera la necesidad de estudiar su inclusión en los acuerdos internacionales de fiscalización.

La naloxona es otro antagonista, aparentemente exento de efectos morfínicos que se ha utilizado también para el tratamiento de personas afectas de una dependencia de tipo morfínico. Habrá que proseguir los ensayos para determinar si esa sustancia es susceptible de empleo en la práctica.

8. EVALUACION DE LOS PROGRAMAS DE TRATAMIENTO

El Comité observa con satisfacción que distintos países han establecido sistemas de registro de datos destinados no sólo a recoger información sobre la población sometida a tratamiento sino también a facilitar la evaluación de los resultados a largo plazo.

El Comité considera indispensable la normalización de las historias clínicas, tanto en el plano nacional como en el internacional, no sólo para poder evaluar objetivamente el efecto de los tratamientos sino también para establecer comparaciones válidas entre los resultados obtenidos en distintos países y efectuar tratamientos adecuados, basados en todos los factores que intervienen.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1966, Nº 343, pág. 10 (sección 6).

9. COORDINACION DE LOS ESFUERZOS DE EDUCACION

El Comité se felicita de los esfuerzos desplegados en diversos países para mejorar, coordinar y evaluar los medios y las actividades de educación, así como para establecer sistemas de recuperación de datos relativos a los distintos aspectos de la farmacodependencia y del abuso de drogas. No hay que olvidar que, con harta frecuencia, los datos facilitados por distintas fuentes a diferentes grupos son incorrectos o equívocos. En algunos países se ha tratado de coordinar y evaluar los esfuerzos en materia de educación mediante la creación de organismos oficiales o privados con la misión de asesorar al respecto o de preparar material de información destinado a determinados sectores de la población. El Comité está persuadido de que un programa educativo bien concebido constituye un elemento esencial de la acción preventiva y de que la cooperación internacional es indispensable para mejorar la calidad de los datos facilitados, evitar una duplicación innecesaria de las actividades y elaborar material de educación especializado.

10. NOTIFICACIONES

*Becitramida*¹

El Comité ha examinado la notificación sobre la becitramida presentada por el Gobierno de Bélgica de conformidad con el párrafo 1 del Artículo 1 del Protocolo de 1948, así como la notificación de la Organización Mundial de la Salud basada en el párrafo 1 del Artículo 3 de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961. El Comité ha estimado que la becitramida 1) produce efectos de tipo morfínico, y 2) suprime los fenómenos de abstinencia en caso de dependencia manifiesta de tipo morfínico. La información disponible acerca de esos dos puntos procede en parte de ensayos efectuados en el mono. La experiencia ha demostrado que los resultados obtenidos en el mono guardan una relación estrecha con los observados en el hombre; así pues, cuando los primeros no son inequívocos pueden considerarse representativos de los efectos previsibles en el hombre.

En consecuencia, el Comité considera que la becitramida debe considerarse como una droga capaz de causar dependencia de tipo morfínico y que

1) la becitramida y sus sales deben someterse al régimen establecido en la Convención de 1931 para las drogas indicadas en el párrafo 2 del Artículo 1 (Grupo I), y

¹ Denominación común internacional propuesta para la 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-3-propionil-1-bencimidazolil)-piperidina.

2) de conformidad con el inciso iii) del párrafo 3 del Artículo 3, convendría recomendar la inclusión de la becitramida y de sus sales en la Lista I de la Convención Unica sobre Estupefacientes de 1961.

11. FARMACOS ANTERIORMENTE EXAMINADOS

El Comité examinó los datos disponibles sobre tres fármacos que, según ciertos informes, son objeto de empleo abusivo: el dextrometorfán, el dextropropoxifeno y la pentazocina. Los tres son medicamentos eficaces y útiles empleados en la práctica clínica. Como la frecuencia del abuso parece ser tan baja que no plantea de momento ningún problema de salud pública, el Comité llegó a la conclusión de que los datos recogidos no aconsejan la fiscalización. Conviene, no obstante, vigilar de cerca el empleo de esos productos. A ese respecto se han emprendido ya investigaciones complementarias y convendría intensificar los esfuerzos a fin de reunir datos más completos y seguros sobre las posibilidades de empleo abusivo de los tres fármacos.

Anexo

**LISTA DE LOS ESTUPEFACIENTES
SOMETIDOS A FISCALIZACION INTERNACIONAL ¹**

Nombre común o D.C.I. *	Nombre químico	Informe del Comité de Expertos en Farmacodependencia ²		Régimen de fiscalización	
		Nº	Referencia	Grupo de la Convención de 1931	Lista de la Convención de 1961 ³
acetildihidrocodeína	acetildihidrocodeína	1	1949, 19, 30	II	II
acetilmetadol *	3-acetoxi-6-dimetilamino-4,4-difenilheptano	1	1949, 19, 31	I	I
aceterfina *	acetato de 6,7,8,14-tetrahidro-7 α (1-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-3-etenoopiravina	15	1966, 343, 3	I	I/IV
alfacetilmetadol *	α -3-acetoxi-6-dimetilamino-4,4-difenilheptano	4	1954, 76, 7	I	I
alfameprodina *	α -3-etil-1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina	7	1957, 116, 8	I	I
alfametadol *	α -6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanol	4	1954, 76, 7	I	I
alfaprodina *	α -1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina	1	1949, 19, 30	I	I
alilprodina *	3-alil-1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina	10	1960, 118, 3	I	I

* Denominación común internacional.

¹ En enero de 1969. Para detalles tales como los sinónimos de los nombres citados y la fecha en que cada droga ha quedado sometida a fiscalización internacional, véanse la Lista multilingüe de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional (Documento de las Naciones Unidas E/CN.7/513) y la Lista de estupefacientes sujetos a fiscalización internacional (publicada anualmente por la División de Estupefacientes de las Naciones Unidas); véase también el Anexo a los formularios estadísticos «Lista amarilla» publicado anualmente por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes.

² Esta columna remite al lector, para el informe publicado en 1949 a *Official Records of the World Health Organization*, Nº 19, del que no existe edición española; para los informes publicados de 1950 a 1954, a *World Health Organization, Technical Report Series*, de los que tampoco hay edición española; y para los publicados a partir de 1955, a *Organización Mundial de la Salud, Serie de Informes Técnicos*. De la totalidad de los informes citados existe edición francesa. En lo que se refiere a las denominaciones de los Comités precedentes, véase la nota al pie de la pág. 5.

³ En la Lista I de la Convención de 1961 figuran:
los isómeros de los estupefacientes inscritos en la Lista, salvo indicación contraria, en todos los casos en que puedan existir tales isómeros de acuerdo con la denominación química especificada;
los ésteres y éteres de los estupefacientes inscritos en la Lista, a no ser que figuren en otra, en todos los casos en que puedan existir tales ésteres y éteres;
las sales de los estupefacientes inscritos en la Lista, comprendidas las sales de los ésteres, éteres e isómeros antes citados, en todos los casos en que puedan existir tales sales.

En la Lista II de la Convención de 1961 figuran:
los isómeros de los estupefacientes inscritos en la Lista, salvo indicación contraria, en todos los casos en que puedan existir tales isómeros de acuerdo con la denominación química especificada;
las sales de los estupefacientes inscritos en la Lista, comprendidas las sales de los isómeros antes citados, en todos los casos en que puedan existir tales sales.

En la Lista IV de la Convención de 1961 figuran las sales de los estupefacientes inscritos en la Lista siempre que sea posible la formación de tales sales.

Nombre común o D.C.I. *	Nombre químico	Informe del Comité de Expertos en Farmaco-dependencia *		Régimen de fiscalización	
		Nº	Referencia	Grupo de la Convención de 1931	Lista de la Convención de 1961 *
anileridina *	éster etílico del ácido 1-(<i>p</i> -aminofenil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	7	1957, 116, 8	I	I
becitramida *	1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(2-oxo-3-propionil-1-bencimidazolil)piperidina	16	1969, 407, 24	I	I
bencetidina *	éster etílico del ácido 1-(2-benciloxietil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	10	1960, 188, 4	I	I
bencilmorfina	3-bencilmorfina			I	I
betacetilmetadol *	β -3-acetoxi-6-dimetilamino-4,4-difenilheptano	4	1954, 76, 7	I	I
betameprodina *	β -3-etil-1-metil-4-fenil-4-propionoxipiperidina	3	1952, 57, 7	I	I
betametadol *	β -6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanol	5	1955, 95, 8	I	I
betaprodina *	β -1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina	1	1949, 19, 30	I	I
cannabis y resina de la cannabis	<i>Cannabis sativa</i> L.				
cetobemidona *	4- <i>m</i> -(hidroxifenil)-1-metil-4-propionilpiperidina	1	1949, 19, 30	I	I/IV
clonitaceno *	2- <i>p</i> -clorbencil-1-dietilaminoetil-5-nitrobencimidazol	11	1961, 211, 4	I	I
coca (hoja de)	<i>Erythroxylon coca</i> L.			I	I
cocaína	éster metílico de la benzoilecgonina			I	II
codeína	3-metilmorfina			II	II
codoxima *	dihidrocodeinona- <i>O</i> -(carboximetil) oxima			I	I
concentrado de paja de adormidera					I
desomorfina *	dihidrodeoximorfina	8	1958, 142, 8	I	I/IV
dextromoramida *	(+)-4-[2-metil-4-oxo-3,3-difenil-4-(1-pirrolidinil)butil]morfolina			I	I
diampromida *	<i>N</i> -[2-(metilfenetilamino)propil]-propionanilida	11	1961, 211, 5	I	I
dietiltiambuteno *	3-dietilamino-1,1-di-(2-tienil)-1-buteno	6	1956, 102, 11	I	I
difenoxilato *	éster etílico del ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	11	1961, 211, 5	I	I
dihidrocodeína	7,8-dihidrocodeína	1	1949, 19, 30	II	II
dihidromorfina	7,8-dihidromorfina			I	I
dimefeptanol *	6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanol	1	1949, 19, 31	I	I
dimenoxadol *	2-etoxi-1,1-difenilacetato de 2-dimetilaminoetilo	9	1959, 160, 9	I	I
dimetiltiambuteno *	3-dimetilamino-1,1-di-(2'-tienil)-1-buteno	4	1954, 76, 9	I	I

Nombre común o D.C.I. *	Nombre químico	Informe del Comité de Expertos en Farmacodependencia *		Régimen de fiscalización	
		Nº	Referencia	Grupo de la Convención de 1931	Lista de la Convención de 1961 ³
dioxafetilbutirato *	4-morfolino-2,2-difenilbutirato de etilo	6	1956, 102, 10	I	I
dipipanona *	4,4-difenil-6-piperidin-3-heptanona	5	1955, 95, 9	I	I
ecgonina	(-)-3-hidroxi-2-carboxitropano			I	I
etilmetiltiambuteno *	3-etilmetilamino-1,1-di-(2'-tienil)-1-buteno	4	1954, 76, 9	I	I
etilmorfina	3-etilmorfina			II	II
etonitaceno *	1-dietilaminoetil-2- <i>p</i> -etoxibencil-5-nitrobencimidazol	11	1961, 211, 7	I	I
etorfina *	6,7,8,14-tetrahidro-7g-(1-hidroxi-1-metilbutil), 6,14- <i>endo</i> -etenoopavina	15	1966, 343, 5	I	I/IV
etoxeridina *	éster etílico del ácido 1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	8	1958, 142, 9	I	I
fenadoxona *	6-morfolino-4,4-difenil-3-heptanona	1	1949, 19, 31	I	I
fenampromida *	<i>N</i> -(1-metil-2-piperidinetil)-propionanilida	11	1961, 211, 7	I	I
fenazocina *	2'-hidroxi-5,9-dimetil-2-fenil-6,7-benzomorfanó	10	1960, 188, 6	I	I
fenomorfanó *	3-hidroxi- <i>N</i> -fenetilmorfinano	6	1956, 102, 9	I	I
fenoperidina *	éster etílico del ácido 1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	11	1961, 211, 8	I	I
fentanil *	1-fenil-4- <i>N</i> -propionilaminopiperidina	13	1964, 273, 4	I	I
folcodina *	morfoliniletilmorfina	3	1952, 57, 5	II	II
furetidina *	éster etílico del ácido 1-(2-tetrahidrofurfuriloxietil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	10	1960, 188, 5	I	I
heroína	diacetilmorfina			I	I/IV
hidrocodona *	dihidrocodeinona			I	I
hidromorfinol *	14-hidroxi-dihidromorfina	11	1961, 211, 7	I	I
hidromorfona *	dihidromorfina			I	I
hidroxipetidina *	éster etílico del ácido 4-(<i>m</i> -hidroxifenil)-1-metilpiperidin-4-carboxílico	1	1949, 19, 30	I	I
isometadona *	6-dimetilamino-5-metil-4,4-difenil-3-hexanona	1	1949, 19, 31	I	I
levofenacilmorfanó *	(-)-3-hidroxi- <i>N</i> -fenacilmorfinano	10	1960, 188, 5	I	I
levometorfanó *	(-)-3-metoxi- <i>N</i> -metilmorfinano	3	1952, 57, 6	I	I
levomoramida *	(-)-4-[2-metil-4-oxo-3,3-difenil-4-(1-pirrolidinil)-butil]morfolina	8	1958, 142, 8	I	I
levorfanol *	(-)-3-hidroxi- <i>N</i> -metilmorfinano	3	1952, 57, 6	I	I
metadona *	6-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanona	1	1949, 19, 30	I	I
metadona (intermediario de la)	4-ciano-2-dimetilamino-4,4-difenilbutano	12	1962, 229, 7	I	I

Nombre común o D.C.I. *	Nombre químico	Informe del Comité de Expertos en Farmaco-dependencia ²		Régimen de fiscalización	
		Nº	Referencia	Grupo de la Convención de 1931	Lista de la Convención de 1961 ³
metazocina *	2'hidroxi-2,5,9-trimetil-6,7-benzomorfino	10	1960, 188, 6	I	I
metildesorfina *	6-metil- Δ^6 -deoximorfina	4	1954, 76, 6	I	I
metildihidromorfina *	6-metildihidromorfina	5	1955, 95, 5	I	I
metopón *	5-metildihidromorfinona	1	1949, 19, 30	I	I
mirofina *	miristilbencilmorfina	5	1955, 95, 6	I	I
moramida (intermediario de la)	ácido 2-metil-3-morfolino-1,1-difenilpropanocarboxílico	12	1962, 229, 7	I	I
morferidina *	éster etílico del ácido 1-(2-morfolinoetil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	8	1958, 142, 8	I	I
morfina				I	II
morfina (derivados de nitrógeno pentavalente)				I	I
nicocodina *	6-nicotinilcodeína	12	1962, 229, 6	II	II
nicodicodina *	6-nicotinildihidrocodeína	15	1966, 343, 6	I	I
nicomorfina *	3,6-dinicotinilmorfina	9	1959, 160, 4	I	I
noracimetadol *	(+)- α -3-acetoxi-6-metil-amino-4,4-difenilheptano	12	1962, 229, 5	I	I
norcodeína *	N-demetilcodeína	9	1959, 160, 5	II	II
norlevorfanol *	(-)-3-hidroxiomorfinano	10	1960, 188, 6	I	I
normetadona *	6-dimetilamino-4,4-difenil-3-hexanona	5	1955, 95, 8	I	I
normorfina *	demetilmorfina	9	1959, 160, 5	I	I
norpipanona *	4,4-difenil-6-piperidino-3-hexanona	13	1964, 273, 4	I	I
opio				I	II
oxicodona *	14-hidroxi-dihidrocodeinona			I	I
N-oximorfina				I	I
oximorfona *	14-hidroxi-dihidromorfinona	5	1955, 95, 6	I	I
petidina *	éster etílico del ácido 1-metil-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	1	1949, 19, 30	I	I
petidina (intermediario A de la)	4-ciano-1-metil-4-fenilpiperidina	12	1962, 229, 7	I	I
petidina (intermediario B de la)	éster etílico del ácido 4-fenilpiperidin-4-carboxílico	12	1962, 229, 7	I	I
petidina (intermediario C de la)	ácido 1-metil-4-fenilpiperidin-4-carboxílico			I	I
petidina (ésteres del intermediario C de la)		5	1955, 95, 9	I	I
piminodina *	éster etílico del ácido 4-fenil-1-(3-fenilaminopropil)-piperidin-4-carboxílico	10	1960, 188, 7	I	I
piritramida *	amida del ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-(1-piperidino)piperidin-4-carboxílico	14	1965, 312, 3	I	I

Nombre común o D.C.I. *	Nombre químico	Informe del Comité de Expertos en Farmacodependencia ²		Régimen de fiscalización	
		Nº	Referencia	Grupo de la Convención de 1931	Lista de la Convención de 1961 ³
proheptacina *	1,3-dimetil-4-fenil-4-propionoxiazacloheptano	6	1956, 102,12	I	I
properidina *	éster isopropílico del ácido 1-metil-4-fenilpiperidin-4-carboxílico	5	1955, 95, 10	I	I
racemorfano *	(±)-3-metoxi-N-metil-morfinano	3	1952, 57, 7	I	I
racemoramida *	(±)-4-[2-metil-4-oxo-3,3-difenil-4-(1-pirrolidinil)-butil]morfolina	8	1958, 142, 8	I	I
racemorfano *	(±)-3-hidroxi-N-metil-morfinano	3	1952, 57, 6	I	I
tebacona *	acetildihidrocodeinona			I	I
tebaína	3,6-dimetil-8-dehidromorfina			I	I
trimeperidina *	1,2,5-trimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina	8	1958, 142, 9	I	I