

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

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 495

OPIACEOS Y SUCEDANEOS COMO ANALGESICOS Y BEQUICOS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1972

© Organización Mundial de la Salud 1972

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. 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 Oficina de Publicaciones y Traducción, 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 de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN FRANCE

INDICE

	Página
1. Consideraciones generales	5
1.1 Los opiáceos	5
1.2 Sucedáneos sintéticos de los opiáceos	6
1.3 Evaluación clínica	7
2. Acción analgésica	8
2.1 Dolor moderado o intenso	8
2.1.1 Agonistas	8
2.1.2 Agonistas-antagonistas	12
2.2 Dolor leve o moderado	13
3. Acción béquica	14
4. Consideraciones especiales	16
4.1 Otras indicaciones	16
4.2 Variaciones entre los opiáceos y sus sucedáneos	17
4.3 Facilidad de fabricación clandestina	17
5. Observaciones	18
6. Conclusiones del Grupo	19
7. Recomendaciones	19

**GRUPO CIENTIFICO DE LA OMS SOBRE OPIACEOS Y SUCEDANEOS
COMO ANALGESICOS Y BEQUICOS**

Ginebra, 9-15 de noviembre de 1971

*Miembros: **

- Dr. M. A. Attisso, Profesor de la Facultad de Medicina y Farmacia, Universidad de Dakar, Senegal
- Dr. M. L. Dhar, Director, Central Drug Research Institute, Lucknow, Uttar Pradesh, India
- Dr. N. B. Eddy, Consultant on Narcotics, National Institutes of Health, Bethesda, Md., Estados Unidos de América (*Presidente*)
- Dr. M. El-Kattan, Director General del Departamento Científico y de Planificación, Organización General Egipcia de Productos Farmacéuticos, El Cairo, Egipto
- Dr. K.-J. Hahn, Departamento de Medicina, Universidad de Heidelberg, República Federal de Alemania
- Dr. F. Hoffmeister, Profesor de Farmacología, Jefe del Departamento de Farmacología, Farbenfabriken Bayer A. G., Wuppertal-Elberfeld, República Federal de Alemania (*Relator*)
- Dr. E. Hosoya, Profesor y Jefe del Departamento de Farmacología, Escuela de Medicina de la Universidad Keio, Shinjuko-Tokio, Japón
- Dr. R. W. Houde, Attending Physician, Memorial Hospital for Cancer and Allied Diseases, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. J. Jacob, Chef du Service de Pharmacologie et de Toxicologie, Institut Pasteur, París, Francia (*Vicepresidente*)
- Dr. K. Pengsitong, Subsecretario de Estado de Salud Pública, Ministerio de Salud Pública, Bangkok, Tailandia
- Dr. M. H. Seevers, Professor of Pharmacology, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Mich., Estados Unidos de América

Representantes de otras organizaciones:

Naciones Unidas:

- Dr. I. Bayer, División de Estupefacientes, Naciones Unidas, Ginebra, Suiza
- Dr. O. J. Braenden, Jefe de la Sección Científica y Técnica, División de Estupefacientes, Naciones Unidas, Ginebra, Suiza

Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes:

- Sr. L. Manueco-Jenkins, Funcionario Encargado de Asuntos Sociales, Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, Ginebra, Suiza
- Sr. S. Stepczynski, Secretario Adjunto, Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, Ginebra, Suiza

Secretaría:

- Dr. D. C. Cameron, Jefe del Servicio de Farmacodependencia, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. T. L. Chruściel, Servicio de Farmacodependencia, OMS, Ginebra, Suiza
- Dr. H. Friebel, Jefe del Servicio de Eficacia e Inocuidad de los Medicamentos, OMS, Ginebra, Suiza

* No pudieron asistir: Dr. E. A. Babajan, Jefe del Departamento de Introducción de Nuevos Medicamentos y Tecnología Médica, Ministerio de Sanidad de la URSS, Moscú, URSS; Dr. Paul Janssen, Laboratorios Janssen de Investigación Farmacéutica, Beerse, Bélgica.

OPIACEOS Y SUCEDANEOS COMO ANALGESICOS Y BEQUICOS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS sobre Opiáceos y Sucedáneos como Analgésicos y Béquicos se reunió en Ginebra del 9 al 15 de noviembre de 1971. El Dr. V. Fattorusso, Director de la División de Farmacología y Toxicología, abrió la reunión en nombre del Director General y dio la bienvenida a los participantes y a los representantes del Secretario General de las Naciones Unidas y de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Expuso los antecedentes de la reunión del Grupo Científico, encargado de comparar, en virtud de los conocimientos actuales, los opiáceos de origen natural con los sucedáneos enteramente sintéticos existentes, por lo que respecta a su eficacia como analgésicos y béquicos y a sus efectos nocivos, en particular el riesgo de dependencia, y proponer temas de investigación.

1. CONSIDERACIONES GENERALES

1.1 Los opiáceos

Para los fines del presente informe, son opiáceos las sustancias naturales que se encuentran en la adormidera y los alcaloides semi-sintéticos derivados de ellas. En la actualidad se consumen anualmente unas 1350 toneladas de opio para satisfacer la mayor parte de las necesidades médicas mundiales de opio, morfina, codeína y otros derivados del opio.^{1,2} Se ha calculado que por lo menos otras 1 200 toneladas de opio llegan al mercado clandestino en una u otra forma.³

Es sabido que el opio contiene dos grupos de alcaloides útiles en medicina: 1) los alcaloides fenantrénicos, por ejemplo, morfina y codeína, que han desempeñado un papel muy importante en el tratamiento sintomático del dolor (analgésicos), de la tos (béquicos) y de la diarrea, y 2) las benzoisoquinolinas, por ejemplo, papaverina y noscapina (narcotina), que se emplean para el tratamiento de los espasmos de la musculatura

¹ Más del 30 % de todos los opiáceos proceden del tallo de la adormidera.

² Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (1971) *Estadísticas sobre Estupefacientes en 1970*, Nueva York, Naciones Unidas (en prensa).

³ Naciones Unidas, Comisión de Estupefacientes (1969) Documento E/4606/Rev.1, párrafo 128 (*Consejo Económico y Social: Documentos Oficiales*).

lisa (esasmolíticos) y de la tos, y que han desempeñado una parte relativamente secundaria en el tratamiento médico. A partir de los alcaloides fenantrénicos se han preparado múltiples y variados compuestos analgésicos y béquicos semisintéticos, algunos de los cuales tienen útiles propiedades antagónicas de los opiáceos, es decir, la capacidad de contrarrestar en grado variable las propiedades morfínicas (agonistas) de los opiáceos. Muchos de esos antagonistas producen también efectos analgésicos y de otra naturaleza.

La morfina y la codeína se consideran las sustancias normales de referencia al evaluar la eficacia relativa de otros medicamentos para tratar el dolor y la tos. Una diferencia importante en el empleo de esos dos opiáceos es que la morfina se prescribe más frecuentemente para tratar el dolor moderado o intenso y suele administrarse por vía parenteral, mientras que la codeína se emplea más a menudo para combatir la tos o el dolor leve o moderado y suele tomarse por vía oral.

1.2 Sucedáneos sintéticos de los opiáceos

El estudio de los múltiples derivados de los alcaloides naturales ha mostrado que la semejanza química no garantiza análogas propiedades farmacológicas de tipo morfínico. Al buscar mejores analgésicos se ha observado que algunos compuestos enteramente sintéticos y químicamente disímiles tienen propiedades farmacológicas comparables a las de ciertos opiáceos. La medida en que esos medicamentos sintéticos pueden reemplazar a los principales alcaloides naturales del opio y a sus derivados depende de sus respectivas propiedades favorables y desfavorables.

Al examinar las posibilidades de los actuales sucedáneos sintéticos de los opiáceos, el Grupo ha considerado que tal vez esos posibles sucedáneos sean tan eficaces para aliviar el síntoma tratado como los opiáceos de referencia correspondientes (morfina o codeína) y ha comparado la naturaleza, frecuencia e intensidad de los efectos secundarios desfavorables, especialmente la propiedad de producir dependencia física o psíquica y tolerancia.¹

¹ *Dependencia psíquica* es un estado en que un fármaco produce un «sentimiento de satisfacción y un impulso psíquico que requiere la administración periódica o continua del fármaco para obtener placer o evitar malestar». *Dependencia física* es «un estado de adaptación que se manifiesta por intensos trastornos físicos cuando se suspende la administración del fármaco . . . Esos trastornos, es decir, los síndromes de supresión o abstinencia, están constituidos por grupos específicos de síntomas y signos de naturaleza psíquica y física que son característicos de cada tipo de fármaco». (Eddy, N. B., Halbach, H., Isbell, H., y Seevers, M. H., *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 1965, 32, 723). *Tolerancia* es «el estado en que la repetición de la misma dosis de un fármaco tiene cada vez menos efecto, o en que es necesario aumentar la dosis para obtener el mismo grado de efecto farmacológico causado por la dosis primitiva». (Isbell, H. y Chruściel, T. L., *Bull. Org. mond. Santé — Bull. Wld Hlth Org.*, 1970, 43, Suppl., pág. 5).

El Grupo sólo examinó detenidamente los fármacos evaluados suficiente y objetivamente por medio de ensayos clínicos bajo control y que han sido puestos en el comercio y sometidos a considerables experiencias e investigaciones clínicas.

1.3 Evaluación clínica

En un estudio clínico bajo control es indispensable adoptar medidas para evitar resultados falseados y emplear normas de referencia apropiadas para determinar la validez y sensibilidad del experimento. Concretamente, en los estudios para evaluar la acción sobre síntomas como el dolor y la tos es necesario: 1) seleccionar debidamente la población en la que ha de evaluarse el efecto; 2) emplear la técnica del doble anonimato; 3) asignar al azar los tratamientos a los pacientes; 4) incluir una medicación inerte y otra medicación activa de referencia o dosis graduadas del fármaco de referencia, y 5) recoger los datos de forma que permita la evaluación estadística válida de la significación de las diferencias observadas en los resultados.¹

Los métodos empleados en estudios bajo control de los opiáceos y sus sucedáneos han variado de unas investigaciones a otras, según las circunstancias clínicas, el tipo de paciente y los fines de la investigación. No se ha obtenido todavía ningún método generalmente aceptado de valoración para determinar la eficacia comparativa de los medicamentos administrados durante largos periodos. Por otra parte, se dispone de métodos generalmente aceptados para determinar la eficacia de una sola dosis o de alguna dosis determinada en una serie de administraciones repetidas. En el caso de los opiáceos y sus sucedáneos, la interpretación de los resultados también puede dificultarse considerablemente si en el curso de administraciones repetidas aparecen tolerancia y dependencia física,² pues no hay métodos adecuados y eficaces para valorar cuantitativamente su influencia. Sin embargo, a pesar de esos inconvenientes y dificultades, siempre que se han aplicado rigurosamente los principios que deben regir los ensayos clínicos bajo control, ha habido bastante coincidencia en los resultados de los estudios sobre la relativa eficacia analgésica o béquica de los medicamentos y de su actividad relativa³ llevados a cabo en diferentes grupos de pacientes y en diferentes condiciones clínicas.

¹ Para un examen más detenido de la evaluación clínica de los medicamentos, véase *Org. mund. Salud Inf. Sér. técn.*, 1968, N° 403.

² La aparición de tolerancia y dependencia física está en relación con la magnitud de la dosis y la frecuencia de la administración.

³ La relación recíproca de las dosis de dos medicamentos que producen el mismo efecto.

2. ACCION ANALGESICA

2.1 Dolor moderado o intenso

2.1.1 *Agonistas*¹

El Grupo ha señalado que muchos compuestos sintéticos pertenecientes a diferentes clases químicas poseen propiedades analgésicas comparables a las de la morfina. Algunos de esos compuestos han sido objeto de amplios ensayos clínicos. Es menos lo que se sabe respecto de otros, cuya aplicación clínica ha sido limitada.

El perfil farmacológico² de la morfina fue tomado como patrón de referencia para evaluar la utilidad clínica de medicamentos sintéticos. La morfina es uno de los analgésicos de aplicación más amplia de que se dispone, por cuanto proporciona gran alivio a muchas clases distintas de dolor de muy diverso origen. También tiene otras varias acciones farmacológicas que producen efectos que pueden ser favorables o desfavorables según la situación clínica de que se trate, especialmente sensación de bienestar, euforia, desaparición de la ansiedad y alteración de la actividad intestinal. Por otra parte, algunas de sus propiedades son casi siempre desfavorables; por ejemplo, es relativamente ineficaz por vía oral (en comparación con la vía parenteral) y produce depresión respiratoria y contracción de la musculatura lisa, especialmente de las vías biliares y urinarias. Pero sus limitaciones más importantes son la tolerancia y la dependencia psíquica y física que origina su administración repetida. Por consiguiente, en las investigaciones en busca de productos que puedan sustituir a la morfina y sustancias afines sigue dándose principal importancia a la elaboración de compuestos relativamente exentos de esos inconvenientes.

El Grupo ha examinado las propiedades de un gran número de compuestos de diferentes grupos químicos, pero el presente informe se refiere sobre todo a prototipos de los diversos grupos químicos examinados y de algunos casos especiales.

La *petidina*,³ prototipo de las fenilpiperidinas, se utiliza ampliamente. Se descubrieron las propiedades analgésicas de este medicamento durante una investigación en busca de agentes espasmolíticos del tipo de la atropina. Aunque sólo tiene una parte del esqueleto estructural de la morfina, la petidina produce intensos efectos morfínicos en los animales y en el hombre.

En pacientes con dolor posoperatorio agudo, 75-100 mg de petidina

¹ En este informe, agonistas son compuestos con acción morfínica.

² Todos los signos y síntomas producidos por la administración de un fármaco.

³ Ester etílico del ácido 1-metil-4-fenilpiperidin-4-carboxílico.

administrados por vía intramuscular tienen fundamentalmente la misma actividad analgésica que 10 mg de morfina. La actividad de la petidina por vía oral se reduce a una cuarta parte de su actividad por vía intramuscular; en la morfina, la proporción correspondiente es de una sexta a una octava parte, aproximadamente.

La depresión respiratoria y otros efectos secundarios de las dosis terapéuticas de la petidina administradas para el dolor agudo son esencialmente idénticos a los de la morfina, pero la petidina produce más hipotensión que la morfina cuando se administra por vía intravenosa. Provoca más o menos el mismo grado de tolerancia y dependencia psíquica y física que dosis igualmente eficaces de morfina. Se han registrado numerosos casos de dependencia de la petidina. El síndrome de abstinencia consecutivo a la supresión de la petidina es en general cualitativamente análogo al de la morfina, y es intenso. En algunos casos es más peligroso a causa de un componente estimulante excesivo. Algunos observadores piensan que las propiedades euforizantes de la petidina son más pronunciadas que las de la morfina, especialmente después de la dosis inicial.

La petidina resulta un tanto difícil de emplear en el tratamiento de pacientes con dolor crónico porque se necesitan volúmenes relativamente grandes de solución al aumentar la dosis necesaria conforme aparece la tolerancia, y se observa irritación local, especialmente con las dosis más altas. Este medicamento puede producir incoordinación y crisis convulsivas si se emplean dosis muy altas (2-3 g al día), pero esto no tiene gran importancia en la práctica clínica porque rara vez se llega a esas dosis.

La idea, expresada a menudo, de que la petidina tiene efecto espasmolítico ha inducido a utilizarla para combatir el dolor originado por la contracción espástica de músculos lisos, especialmente los de las vías biliares y urinarias. Sin embargo, en esos cuadros, por lo general no es más eficaz que la morfina.

La petidina ha sido bien acogida en la práctica médica. Entre 1956 y 1970, el consumo total anual pasó de 13 758 kg a 20 288 kg, mientras que en el mismo periodo el consumo de morfina bajó de 4 377 kg a 2 474 kg.^{1,2} Las tendencias son evidentes, pero es necesario proceder con prudencia al deducir conclusiones sobre la frecuencia relativa con que se emplean ambos medicamentos en la práctica médica, pues para obtener un alivio igual del dolor se necesita de siete y media a diez veces más petidina que morfina.

Con la petidina se ha obtenido un nuevo modelo para modificaciones

¹ Comité Central Permanente del Opio (1961) *Informe al Consejo Económico y Social sobre las actividades del Comité en 1961*, documento E/OB/17, Anexo B, pág. 41, Nueva York, Naciones Unidas.

² Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (1971) *Estadísticas sobre estupefacientes en 1970*, Nueva York, Naciones Unidas (en prensa).

químicas, que ha permitido la síntesis de millares de compuestos. Entre éstos, la *alfaprodina*¹ tiene cierto uso limitado en algunos países y la *trimeperidina*² se utiliza ampliamente en uno. Ambas son de acción un poco menos duradera que la petidina, pero no difieren mucho en su capacidad de causar dependencia. Otro derivado de la fenilpiperidina, la *anileridina*,³ es relativamente activo por vía oral. La dosis analgésica eficaz por vía oral es sólo el doble de la dosis por vía intramuscular. Otro miembro de ese grupo, el *fentanil*,⁴ se utiliza casi exclusivamente en anestesia por el rápido comienzo y la breve duración de su acción.

La *metadona*,⁵ prototipo del grupo difenilpropilamínico de compuestos morfínicos, empezó a emplearse en la clínica a fines de los años 40. Administrada por vía parenteral (intramuscular), la metadona es tan eficaz como la morfina, a igualdad de peso, para aliviar dolores agudos o crónicos, moderados o intensos, y su acción analgésica dura tanto como la de la morfina. Administrada por vía oral, la metadona es cuatro veces más activa que la morfina, y de eficacia igual a la mitad de la que ofrece la morfina administrada por vía parenteral. La metadona tiene, pues, ciertas ventajas sobre la morfina como analgésico de administración oral.

La metadona, como la morfina, provoca tolerancia y dependencia psíquica y física. En algunos países hay gran cantidad de personas que se administran metadona, generalmente por vía intravenosa. Algunas la consumen como droga de elección y pueden no haber utilizado otras drogas de efectos morfínicos. Cuando se suspende la administración, las personas con dependencia de la metadona presentan un síndrome de abstinencia algo retrasado, menos intenso pero más prolongado que el de las personas con dependencia de la morfina, pero los síndromes son cualitativamente análogos. La metadona hace desaparecer los signos y síntomas de abstinencia de tipo morfínico. Es relativamente eficaz por vía oral, como ya se ha dicho, y cuando se toma por esa vía, su acción dura considerablemente más que la de la morfina en la supresión del síndrome de abstinencia. Lo mismo sucede, pero en menor medida, cuando se administra la metadona por vía parenteral. Por esas razones se utiliza cada vez más en sustitución de la heroína y de otros estupefacientes naturales y sintéticos en los programas de tratamiento que emplean entre otros métodos terapéuticos el sostenimiento con drogas de tipo morfínico.⁶

El consumo mundial de metadona es bajo en comparación con el de morfina o petidina. En 1967 se consumieron 306 kg, mientras que en 1970

¹ α -1, 3-dimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.

² 1, 2, 5-trimetil-4-fenil-4-propionoxipiperidina.

³ Ester etílico del ácido 1-(*p*-aminofenil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico.

⁴ 1-fenetil-4-*N*-propionil-anilino-piperidina.

⁵ 6-dimetilamino-4, 4-difenil-3-heptanona.

⁶ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1970, N° 460, pág. 21 (sección 3.3.2).

se había elevado el consumo a 930 kg.¹ Casi todo ese aumento se produjo en el último año y puede explicarse por la rápida extensión de los programas de sostenimiento con metadona. Aparte de las diferencias señaladas en lo que se refiere a la abstinencia, los perfiles farmacológicos de los dos fármacos son notablemente semejantes.

Hay muchos compuestos sintéticos químicamente relacionados con la metadona. De ellos, se han utilizado en cierta medida la *dextromoramida*² y la *dipipanona*³. Cuando se administran por vía intramuscular, producen un efecto analgésico comparable, 5 mg de dextromoramida, 20 mg de dipipanona y 10 mg de morfina. La dextromoramida, como la metadona, es muy eficaz por vía oral. Su perfil farmacológico es poco más o menos idéntico al de la metadona. El consumo mundial de dextromoramida fue de 166 kg en 1967 y de 158 kg en 1970.¹ Esas cantidades son suficientes para obtener aproximadamente el mismo número de dosis terapéuticas que las cantidades de metadona utilizadas con fines analgésicos en esos años. El consumo de dipipanona en 1970 fue de 91 kg.¹

El *levorfanol*⁴ es el derivado del morfina⁵ más utilizado, aunque sólo se consumieron 4 kg en 1970.¹ Una dosis de 2 mg de levorfanol administrada por vía intramuscular tiene el mismo efecto analgésico que 10 mg de morfina. Produce dependencia lo mismo que la morfina y su perfil general de acción terapéutica se asemeja mucho al de la morfina, salvo en que por vía oral es relativamente más activo. La relación entre sus dosis parenteral y oral es de 1 : 2.

La *fenazocina*⁶ puede servir como ejemplo de los agonistas entre los compuestos del grupo del benzomorfinano.⁷ El consumo de ella en 1970 fue de 4 kg.¹ La dosis de 3 mg administrada por vía intramuscular equivale a 10 mg de morfina; por vía oral se necesitan 15 mg para obtener un efecto analgésico equivalente. La fenazocina produce dependencia del tipo morfínico.

El Grupo ha llegado a la conclusión de que *dentro de los cuatro grupos de agonistas examinados hay sucedáneos sintéticos que pueden reemplazar y que en considerable medida han sido utilizados para reemplazar a la morfina administrada por vía parenteral con objeto de tratar el dolor moderado o intenso, tanto de tipo agudo como de tipo crónico*. Señala el Grupo, sin embargo, 1) que algunos sucedáneos de eficacia relativamente mayor

¹ Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (1971) *Estadísticas sobre estupefacientes en 1970*, Nueva York, Naciones Unidas (en prensa).

² (+)-4-[2-metil-4-oxo-3, 3-difenil-4-(1-pirrolidinil)butil]morfolina.

³ 4,4-difenil-6-piperidin-3-heptanona.

⁴ (-)-3-hidroxi-N-metilmorfinano.

⁵ *cis*-1, 3, 4, 9, 10, 10a-hexahidro-2H-10, 4a-iminoetanofenantreno.

⁶ 2'-hidroxi-5, 9-dimetil-2-fenetil-6, 7-benzomorfinano.

⁷ 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-2, 6-metano-3-benzazocina.

que la de la morfina por vía oral pueden ser utilizados por esa vía para aliviar el dolor moderado o intenso, y 2) que los sucedáneos del grupo de la fenilpiperidina, por la poca duración de sus efectos, no son tan útiles contra el dolor prolongado como para el de poca duración.

2.1.2 *Agonistas-antagonistas*¹

La *pentazocina*² es un ejemplo de un benzomorfolano³ que es por sus propiedades tanto agonista como antagonista. Las primeras son más notables con dosis más bajas, mientras que con dosis mayores comienzan a aparecer algunos de los efectos adversos comunes a los antagonistas del tipo de la nalorfina. De 30 a 60 mg de pentazocina administrados por vía intramuscular producen efectos analgésicos comparables a los de 10 mg de morfina. Pero mientras que durante un cierto periodo la dosis terapéutica de morfina puede multiplicarse varias veces sin efectos secundarios agudos intensos y restrictivos, el aumento de la dosis intramuscular de pentazocina hasta sólo 80 mg puede provocar efectos secundarios restrictivos caracterizados por alucinaciones y disforia. Para lograr un alivio del dolor comparable al de 10 mg de morfina administrados por vía intramuscular, se necesita una dosis oral de 180 mg de pentazocina. Pero con dosis orales superiores a 200 mg comienzan a presentarse efectos adversos restrictivos. La pentazocina tiene utilidad relativamente limitada en el tratamiento del dolor crónico por la duración relativamente breve de su acción, su estrecho margen terapéutico y la posibilidad de que desencadene fenómenos de abstinencia si se ha administrado antes otro analgésico muy activo. Con la utilización prolongada, la pentazocina es capaz de producir ligera dependencia psíquica de tipo morfínico y dependencia física algo menor;⁴ esta última es cualitativamente diferente de la producida por fármacos de tipo morfínico. También se produce tolerancia. No obstante, el riesgo general de dependencia de este compuesto, en comparación con el de las sustancias morfínicas, es bajo.

El Grupo ha llegado a la conclusión de que *la pentazocina administrada por vía parenteral es un sucedáneo sintético de los opiáceos administrados por vía parenteral en el tratamiento del dolor agudo moderado o intenso*. Este sucedáneo sintético es en general menos eficaz como paliativo del dolor crónico, especialmente después de otro analgésico muy activo.

¹ En el presente informe se entiende por agonistas-antagonistas las sustancias de acción morfínica que son capaces de contrarrestar la acción morfínica de otros fármacos en ciertas circunstancias.

² 3-(3-metil-2-butenil)-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-8-hidroxi-6, 11-dimetil-2, 6-metano-3-benzazocina.

³ Véase la nota 7 de la pág. 11.

⁴ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1970, N° 437, pág. 25 (sección 6).

2.2 Dolor leve o moderado

La codeína,¹ derivado menos activo de la morfina, se utiliza mucho como analgésico, a menudo en combinación con antipiréticos, otros analgésicos y cafeína. El consumo mundial total para el tratamiento del dolor y de la tos fue de 157 582 kg en 1970.²

Los perfiles farmacológicos de la codeína y de la morfina son cualitativamente semejantes, salvo que la codeína tiene un componente estimulante mayor, que se manifiesta sobre todo con dosis elevadas. Por vía parenteral, la eficacia analgésica de la codeína es aproximadamente 1/10 a 1/13 de la eficacia analgésica de la morfina. Por vía oral, su eficacia es de un tercio a un cuarto con respecto a la morfina. La dosis terapéutica habitual de codeína como analgésico por vía oral es de 30 a 60 mg. Los efectos de esa dosis suelen durar 3 ó 4 horas y los efectos adversos suelen ser mínimos. Esas propiedades de la codeína pueden explicar su popularidad para combatir dolores leves o moderados que no se alivian fácilmente con analgésicos antipiréticos.

Como ya se ha dicho (pág. 6), en la práctica médica no es frecuente la administración de codeína por vía parenteral. La acción analgésica equivalente a la de 10 mg de morfina administrada por vía intramuscular puede obtenerse por vía oral, pero sólo aumentando en tal proporción la dosis de codeína, que probablemente ésta provoque efectos secundarios restrictivos. La tolerancia a la codeína aparece de manera muy semejante a la que se produce con la morfina. Cualitativamente, la codeína y la morfina tienen propiedades análogas respecto a la producción de dependencia física. Sin embargo, en realidad la dependencia en relación con la codeína está limitada por las propiedades físicas del fármaco, su tendencia a producir efectos adversos al aumentar la dosis y su incapacidad manifiestamente general de producir tanta satisfacción psíquica como la morfina.

Hay compuestos sintéticos de diferentes clases químicas que tienen propiedades analgésicas quizá comparables a las de la codeína. Algunos están sometidos en la actualidad a ensayos clínicos, mientras que otros han sido evaluados cuidadosamente y se han empleado mucho en la clínica. El Grupo adoptó el perfil farmacológico de la codeína como patrón de referencia para evaluar la utilidad clínica de esos compuestos en el tratamiento del dolor leve o moderado. Se prestó atención fundamentalmente a dos prototipos.

El *dextropropoxifeno*³ se utiliza ampliamente en algunos países para tratar dolores leves o moderados. Como la codeína, a menudo se emplea asociado a antipiréticos, otros analgésicos y cafeína. Rara vez se administra

¹ 3-metilmorfina.

² Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (1971) *Estadísticas sobre estupefacientes en 1970*, Nueva York, Naciones Unidas (en prensa).

³ Propionato de α -(+)-4-dimetilamino-1, 2-difenil-3-metil-2-butanol.

en inyección porque provoca irritación local. Según la mayoría de los investigadores, su acción analgésica por vía oral equivale aproximadamente a la mitad de la acción de la codeína. Se suele considerar que 65 mg de dextropropoxifeno es una dosis analgésica eficaz, con la que no se han observado efectos secundarios importantes. Dosis mayores (150 mg o más) han producido a veces un síndrome mixto de estimulación y depresión del sistema nervioso central. El riesgo de dependencia del dextropropoxifeno es bajo. Se producen casos de dependencia, pero la frecuencia de la utilización no médica es baja si se tiene en cuenta la cantidad del medicamento que se emplea en la práctica médica.¹ La administración por vía oral de 800 mg produce alivio considerable, pero incompleto, del síndrome de abstinencia que se presenta al suspender el tóxico en las personas físicamente dependientes de una dosis intramuscular diaria de 240 mg de morfina. Cuando el dextropropoxifeno se ha administrado a dosis altas (500 mg o más al día) durante un largo periodo, al suspender su administración se produce un síndrome de abstinencia leve y cierta actividad en busca del fármaco.

La *pentazocina*,² tomada por vía oral, tiene aproximadamente la misma eficacia analgésica que la codeína; como dosis terapéutica habitual se emplean 30 a 60 mg. Como se ha señalado en la sección 2.1.2, comienzan a presentarse efectos adversos sólo con dosis de 200 mg, es decir, aproximadamente 3 a 6 veces la dosis terapéutica habitual, por lo que puede considerarse satisfactorio el margen terapéutico de este compuesto por vía oral en el tratamiento del dolor leve o moderado.

El Grupo llegó a la conclusión de que *hay sucedáneos sintéticos que pueden reemplazar y que en considerable medida se han utilizado en lugar de la codeína por vía oral para tratar el dolor leve o moderado.*

3. ACCION BEQUICA

Aunque prácticamente todos los analgésicos morfínicos activos son también béquicos eficaces, rara vez se emplean esos fármacos en el tratamiento de la tos por sus mayores efectos secundarios posibles y por el riesgo de que provoquen dependencia si se utilizan reiteradamente. La codeína ha sido utilizada como béquico casi desde el momento en que fue aislada del opio en 1832 y se emplea todavía mucho con ese fin.

Aunque la tos es un síntoma frecuente y a veces molesto de gran número de afecciones pulmonares, mediastínicas y de las vías respiratorias altas, las indicaciones para el empleo de un béquico se han modificado considerablemente y han disminuido en los últimos años al perfeccionarse

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1970, N° 437, pág. 25 (sección 6).

² 3-(3-metil-2-butenil)-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-8-hidroxi-6, 11-dimetil-2, 6-metano-3-benzazocina.

y emplearse medidas más eficaces y definitivas contra las afecciones túsigenas y algunas fuentes ambientales de sustancias irritantes que pueden inhalarse.

Sin embargo, todavía se emplean los béquicos en el tratamiento sintomático de la tos aguda y crónica. Como es la tos aguda la que más frecuentemente produce molestias y pérdida de sueño, los béquicos se emplean en la práctica en esas circunstancias. Pero esa tos tiende a desaparecer espontáneamente y por ello sólo rara vez es objeto de ensayos clínicos controlados de medicamentos. La mayor parte de esos ensayos se llevan a cabo en personas con tos crónica, por lo general pacientes de edad avanzada con bronquitis crónica, enfisema o tuberculosis, a los que a menudo parece molestarles menos la tos que a los que presentan el tipo agudo.

Generalmente se considera la codeína como el patrón de referencia para evaluar medicamentos con supuestas propiedades béquicas. En la mayor parte de los estudios en pacientes con tos crónica, las dosis de 15 a 30 mg de codeína por vía oral 3 ó 4 veces al día resultan por lo regular eficaces. Si no se sobrepasan esas dosis por vía oral, la incidencia de efectos secundarios adversos es muy pequeña (respecto al perfil farmacológico de la codeína, véase la sección 2.2).

Se ha afirmado que un gran número de fármacos enteramente sintéticos pertenecientes a diferentes categorías químicas son tan eficaces como la codeína para tratar la tos y que pueden reemplazarla. Sólo algunos de esos fármacos han sido evaluados mediante ensayos clínicos aceptablemente controlados.

El *dextrometorfano*¹ es un morfina² enteramente sintético sin propiedades analgésicas. Ha sido ensayado en algunos estudios bajo control y suprime la tos aproximadamente con la misma eficacia que la codeína. Con las dosis orales empleadas no se han registrado efectos secundarios importantes. En algunos países se ha realizado una serie de trabajos sobre el empleo de dicho compuesto sin indicación médica. En grandes dosis produce efectos psíquicos que parecen ser agradables para algunas personas. Sin embargo, es escaso o nulo el riesgo de dependencia de tipo morfínico de este fármaco, que no es sucedáneo de la morfina en las personas dependientes de ésta.

Algunas comunicaciones indican que han resultado eficaces para tratar la tos diversos fármacos de clases químicas no relacionadas con los grupos habitualmente considerados como béquicos. Figuran entre esos medicamentos dos sustancias químicamente relacionadas con las fenotiacinas, el *dimetoxanato*³ y el *pipacetato*,⁴ que tienen perfiles farmacológicos

¹ (+)-*cis*-1, 3, 4, 9, 10, 10a-hexahidro-6-metoxi-11-metil-2*H*-10, 4a-iminoetano-fenantreno.

² *cis*-1, 3, 4, 9, 10, 10a-hexahidro-2*H*-10, 4a-iminoetanofenantreno.

³ Fenotiacin-10-carboxilato de 2-(2-dimetilaminoetoxi)etilo.

⁴ 10*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]benzotiacina-10-carboxilato de 2-(2-piperidinoetoxi)etilo.

distintos del de la codeína. En estudios clínicos bajo control, ambas sustancias han resultado aproximadamente tan eficaces como la codeína en las dosis de 15 a 30 mg empleadas. Otras dos sustancias, el *clobutinol*¹ y la *oxolamina*,² tienen perfiles farmacológicos diferenciables uno de otro y del perfil de la codeína. Ambos fármacos son menos activos que la codeína, pero con dosis algo mayores parecen suprimir la tos con tanta eficacia como la codeína. Los efectos adversos registrados con estas y con las sustancias a que se hace referencia en este párrafo han sido mínimos; no hay informes sobre casos de empleo sin indicación médica. Las limitaciones de los ensayos clínicos llevados a cabo para evaluar los cuatro fármacos mencionados no permiten emitir ningún juicio definitivo acerca de su utilidad general como béquicos.

El Grupo llegó a la conclusión de que *hay sucedáneos sintéticos que pueden reemplazar y que en cierta medida se han utilizado en lugar de la codeína por vía oral para tratar la tos.*

4. CONSIDERACIONES ESPECIALES

4.1 Otras indicaciones

La *etilmorfina*³, fármaco semisintético, se ha utilizado en oftalmología como quemótico para producir vasodilatación y edema de la conjuntiva en la úlcera corneal y en otras afecciones inflamatorias del ojo. Esta no es una acción específica de los opiáceos, y para esa finalidad se dispone de otros medicamentos más eficaces.

El opio y sus preparados se han empleado extensamente para tratar la diarrea. Pueden obtenerse efectos terapéuticos equivalentes con compuestos sintéticos como el *difenoxilato*.⁴ Esta sustancia sólo se utiliza como agente antidiarreico. Su consumo mundial se ha triplicado en los cinco años últimos hasta su nivel actual de 1243 kg al año.⁵

Es posible modificar la estructura molecular de ciertos analgésicos sintéticos y opiáceos para producir agonistas-antagonistas. Esas sustancias contrarrestan la depresión respiratoria y otros efectos de los opiáceos y se emplean como agentes de reanimación cuando la administración de opiáceos ha producido efectos adversos y tóxicos. Sin embargo, todavía no se dispone de ningún compuesto sintético que sea antagonista puro del tipo de la *naloxona*.⁶

¹ Alcohol *p*-cloro- α -[2-(dimetilamino)-1-metiletil]- α -metilfenetilico.

² 5-[2-(dietilamino)etil]-3-fenil-1, 2, 4-oxadiazol.

³ 3-etoxi-6-hidroxi-*N*-metil-4,5-epoximorfino-7.

⁴ Ester etílico del ácido 1-(3-ciano-3, 3-difenilpropil)-4-fenilpiperidin-4-carboxílico.

⁵ Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (1971) *Estadísticas sobre Estupefacientes en 1970*, Nueva York, Naciones Unidas (en prensa).

⁶ 12-alil-7,7a,8,9-tetrahidro-3,7a-dihidroxi-4aH-8,9c-iminoetanofenantro [4,5-bcd]furan-5(6H)-ona.

Los compuestos endoeténicos derivados de la tebaína, que son más de 100 veces más activos que la morfina, sólo se utilizan en la actualidad en la práctica veterinaria, para inmovilizar animales grandes. Se dispone de compuestos enteramente sintéticos con efectos semejantes y que pueden servir como sucedáneos de esos compuestos.

Los derivados benzoisoquinolínicos del opio han sido evaluados en la sección 1.1 y tienen relativamente escasa importancia en la práctica médica. No obstante, deben tenerse en cuenta. La *papaverina*¹ es un relajante de la musculatura lisa. Hay muchos compuestos sintéticos no opiáceos que tienen por lo menos igual eficacia. Además, la papaverina ha sido sintetizada y gran parte del producto utilizado actualmente en medicina es de origen sintético. En la medida en que la *noscapina*² (narcotina) tiene actividad béquica, puede reemplazarse, como la codeína, por compuestos sintéticos.

4.2 Variaciones entre los opiáceos y sus sucedáneos

Se han realizado centenares de modificaciones en la molécula de la morfina con el objetivo primordial de dissociar los efectos útiles de los perjudiciales, especialmente del riesgo de producir dependencia. El estudio intensivo de las relaciones entre la estructura y la actividad de las sustancias obtenidas ha mostrado grandes variaciones en cuanto a la actividad, algunas diferencias en la duración de la acción y en los efectos máximos, y diferencias en la eficacia relativa por vía oral de los diversos derivados. En cambio, sólo se ha logrado obtener escasas diferencias en el carácter o la intensidad de los efectos perjudiciales con dosis de igual eficacia. Se han realizado también muchas modificaciones en la estructura molecular de posibles sucedáneos sintéticos, con resultados muy semejantes. Se ha afirmado que determinadas sustancias poseen propiedades especiales y se han llevado a cabo múltiples estudios farmacológicos. Pero, no ha habido estudios clínicos suficientes y detallados sobre esas propiedades especiales, comparando determinados sucedáneos sintéticos con determinados opiáceos. En general, cuando aumenta la eficacia analgésica, aumenta también el riesgo de dependencia, a menos que otros efectos perjudiciales restrictivos impidan el empleo del fármaco en las cantidades necesarias para producir dependencia.

4.3 Facilidad de fabricación clandestina

Algunos de los analgésicos sintéticos, aunque no todos, pueden ser producidos por personas con cierta experiencia de los métodos utilizados

¹ 6, 7-dimetoxi-1-veratril-isoquinolina.

² 5-(6,7-dimetoxifitalidil)-5,6,7,8-tetrahidro-4-metoxi-6-metil-1,3-dioxolo [4,5-g] isoquinolina.

en la síntesis orgánica y del manejo del equipo químico ordinario, sobre todo si preocupa poco la pureza química de los compuestos producidos o el rendimiento de la producción. No son indispensables la preparación y la experiencia de los químicos profesionales, aunque pueden necesitarse para montar el proceso de fabricación.

Los ingredientes fundamentales para la síntesis de la mayor parte de los tipos de sucedáneos sintéticos capaces de producir dependencia pueden adquirirse sin restricciones en gran número de países y muchos de ellos no tienen un precio prohibitivo. La facilidad con que podría llevarse a cabo la fabricación clandestina depende en parte de la clase de equipo que se necesita. La producción de heroína impura se realiza con muy poco equipo, fácilmente transportable, pero para fabricar los sucedáneos sintéticos de los opiáceos es necesario un equipo más complicado, más voluminoso y menos portátil. No obstante, se sabe que la metadona ha sido fabricada clandestinamente.

Por tanto, el Grupo ha llegado a la conclusión de que *es técnicamente posible la fabricación clandestina de muchos de los sucedáneos sintéticos de los opiáceos que producen dependencia*. El proceso sería considerablemente más complejo que la fabricación clandestina de ciertos opiáceos, particularmente la extracción de morfina del opio y la fabricación de heroína.

5. OBSERVACIONES

Los opiáceos naturales y semisintéticos utilizados como analgésicos y béquicos varían mucho en cuanto a su actividad, el desarrollo de sus efectos en el tiempo y su eficacia relativa según se administren por vía oral o parenteral. Ninguno de ellos es totalmente eficaz y ninguno carece de efectos nocivos, aunque la aparición de efectos adversos en relación con la dosis terapéutica varía de un medicamento a otro. Ninguno de los analgésicos agonistas eficaces está exento del riesgo de producir dependencia física. En la práctica se presenta dependencia física de tipo morfínico a menos que efectos nocivos graves o una escasa solubilidad impidan la administración de suficiente cantidad del fármaco. Hay opiáceos del tipo agonista-antagonista en los que la actividad analgésica no va unida al riesgo de producir dependencia física de tipo morfínico, pero no se dispone actualmente de ninguna que pueda utilizarse prácticamente como analgésico.

Los sucedáneos sintéticos utilizados para tratar el dolor tienen todas esas características, pero por lo menos uno de los agonistas-antagonistas de que se dispone es terapéuticamente útil como paliativo del dolor leve o moderado. Ahora bien, al menos hasta cierto punto, el beneficio de separar la analgesia del riesgo de dependencia física se contrarresta por el

estrecho margen de separación entre las dosis que producen efectos terapéuticos y las que originan efectos nocivos.

Algunos sucedáneos sintéticos empleados para aliviar la tos no presentan riesgo importante de dependencia.

6. CONCLUSIONES DEL GRUPO

1) Existen sucedáneos sintéticos que son equivalentes y que en algunos aspectos pueden ser superiores a los opiáceos para tratar *dolores moderados o intensos*; algunos de ellos se emplean muy extensamente.

2) Existen sucedáneos sintéticos que pueden ser equivalentes, aunque ninguno es claramente superior, a los opiáceos (codeína) para tratar *dolores leves o moderados*; algunos de ellos se emplean muy extensamente.

3) Existen sucedáneos sintéticos que pueden utilizarse y hasta cierto punto se utilizan para tratar la *tos*, y hay pruebas bien fundadas de que algunos de ellos son tan eficaces como la codeína. La falta de ensayos clínicos bien controlados en la mayor parte de los casos impide emitir un juicio definitivo sobre su valor relativo.

4) Existen sucedáneos sintéticos que son equivalentes o superiores a los opiáceos para tratar la *diarrea*; algunos de ellos se emplean muy extensamente.

5) Hay algunas otras indicaciones específicas (véase la sección 4.1) para las que se han utilizado y se utilizan sucedáneos sintéticos.

6) Los agonistas-antagonistas parciales presentan la máxima disociación entre la eficacia terapéutica y el riesgo de dependencia física.

7) Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, puede estimarse que los opiáceos naturales y semisintéticos no son indispensables en la práctica de la medicina moderna.

7. RECOMENDACIONES

1) El Grupo recomienda que se aumenten considerablemente las investigaciones sobre la relación entre la estructura química y la actividad, de manera que los efectos analgésicos y béquicos deseados puedan separarse aún más de los efectos nocivos, especialmente de la propiedad de producir farmacodependencia.

2) El Grupo ha advertido que es indispensable practicar ensayos clínicos bajo control para evaluar la eficacia y los efectos nocivos de analgésicos y béquicos. Están ya bien comprobados los métodos para valoraciones de una sola dosis, pero no puede decirse lo mismo de los

estudios sobre la eficacia global de una serie de dosis. Señala además el Grupo que son insuficientes los recursos disponibles para estudios clínicos controlados de analgésicos y béquicos. Recomienda que se intensifiquen las actividades para obtener: 1) métodos más perfectos de valoración a fin de determinar la eficacia terapéutica de una serie de dosis, 2) más instalaciones y servicios para ensayos clínicos sobre administración aislada y administración repetida de medicamentos, y 3) nuevos programas de enseñanza, de urgente necesidad, en este sector de la farmacología clínica.

3) El Grupo coincide en la opinión de que « aunque se han invocado muchos factores para explicar la iniciación, la perpetuación y la interrupción del hábito de consumir drogas, hasta ahora no ha podido demostrarse la existencia de una sola 'causa'. Para comprender la naturaleza de la farmacodependencia es indispensable conocer la interacción farmacológica entre la droga y el organismo y la interacción entre éste y el medio ambiente ».¹ Recomienda el Grupo que se intensifiquen las investigaciones sobre las causas de la farmacodependencia y sobre los mecanismos de la acción recíproca entre los fármacos y el organismo humano o animal y entre esos organismos y su medio ambiente respectivo.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1970, N° 460, pág. 12 (sección 3.1.1).