



Universidad Nacional Autónoma  
de México

FACULTAD NACIONAL DE CIENCIAS QUÍMICAS

MONOGRAFIA DE LA METADONA  
DESDE EL PUNTO DE VISTA QUÍMICO LEGAL

222

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Químico Farmacéutico Biólogo

P R E S E N T A

LEONOR MARQUEZ AHUMADA

MEXICO, D. F.

1975



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CLAS. Tesis  
ADQ. 1975  
FECHA  
PROC. Mt. 211



QUIMICA

Jurado asignado originalmente según el  
tema:

PRESIDENTE: PROFR. Ignacio Diez de Urdavina.  
VOCAL: PROFRA. Etelvina Perdomo de Jaimes.  
SECRETARIO: PROFR. Enrique Coronado García.  
1er. SUPLENTE: PROFR. César A. Domínguez Camacho.  
2o. SUPLENTE: PROFRA. Dea Coronado Perdomo.

Sitio donde se desarrolló el tema:

PROCURADURIA GENERAL DE LA REPUBLICA.-  
LABORATORIOS.

Nombre del sustentante:

LEONOR MARQUEZ AHUMADA.

Asesor del tema:

Profr. Q.F.B. IGNACIO DIEZ DE URDANIVIA.

Al señor Licenciado  
Don Pedro Ojeda Paullada,  
Procurador General de la República.

Al Centro Mexicano de Estudios en  
Farmacodependencia.

Muchas gracias por la ayuda prestada.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi querida máxima casa de estudios donde he visto realizarse mi mayor anhelo.

Al maestro Sr. Q.F.B.  
Ignacio Díez de Urdanivia con cariño, admiración y respeto por el apoyo que me dió en la elaboración de esta tesis.

A la memoria de mis adorados  
padres por el amor y la fé -  
que siempre tuvieron en mí.



A mi esposo

Sr. Javier Ocampo A.

A mis hijos:

Javier

Roberto

Leonor

Beatriz

## I N T R O D U C C I O N

Considerando que la dependencia se ha extendido a nivel mundial y debido a lo extenso del tema, he desarrollado este trabajo enfocándolo sobre el tema de la METADONA, medicamento que debido a su gran similitud con la morfina puede llegar a causar dependencia cuando se usa sin precauciones y sin vigilancia médica.

No debe ser problema únicamente de químicos legales, farmacéuticos, médicos y personas relacionadas íntimamente con el estudio de los estupefacientes el contener el avance de las diferentes dependencias, sino que por medio de una labor conjunta, todos los integrantes de la sociedad deben ayudar a orientar a personas dependientes para que hagan conciencia de sí mismos y en un futuro sepan guiar a nuevas generaciones.

## ORIGEN Y NATURALEZA QUIMICA DE LAS DROGAS.

Las drogas derivan de los tres reinos de la naturaleza: vegetal, animal y mineral, pero además muchas son producidas por síntesis, siendo actualmente este cuarto grupo quizá el más importante en farmacología.

Actualmente, la fuente más importante de las drogas la constituye la síntesis que el químico realiza, en especial de los constituyentes orgánicos al punto de sobrepasar ampliamente el número de los otros derivados de los tres reinos de la naturaleza y que se llaman por eso drogas naturales. Estas drogas sintéticas que no tienen relación desde el punto de vista químico con las naturales, deben distinguirse de las drogas semisintéticas obtenidas por modificación química ligera de las drogas naturales, como por ejemplo, el estradiol que es un estrógeno natural (hormona del ovario), el etinil estradiol, un estrógeno semisintético y el dietilestilbestrol, no emparentado con los anteriores químicamente, pero de acción farmacológica similar, y que es un estrógeno sintético. Entonces podemos concluir que las drogas, desde el punto de vista químico pueden ser sustancias orgánicas o inorgánicas según contengan o no carbono respectivamente.

Los alcaloides, son de los constituyentes más importantes de las plantas, son sustancias nitrogenadas básicas y de acción farmacológica marcada. Sus propiedades alcalinas se deben a la presencia de nitrógeno básico, formando por lo general núcleos heterocíclicos; estas bases libres son insolubles en agua, poco solubles en alcohol, solubles en éter y cloroformo. La ma-

yoría contienen oxígeno y son sólidos no volátiles; algunos no poseen oxígeno (nicotina) siendo líquidos volátiles. Estas bases forman sales con los ácidos sin eliminación de hidrógeno, de manera que las sales con el ácido clorhídrico se denominan clorhidratos no cloruros dichas sales son sólidos solubles en agua y alcohol e insolubles en éter. En los últimos años se han aislado la mayoría de los alcaloides de las plantas, prefiriéndose hoy el empleo de estas sustancias puras en vez de las drogas crudas o brutas, por la seguridad de la cantidad de droga activa suministrada, pues en las plantas existe una gran variación en la concentración de la misma.

Los alcaloides se clasifican de acuerdo con el núcleo fundamental, generalmente heterocíclico, del que derivan en la siguiente forma:

- 1).- Derivados de la piridina, ejem: nicotina del tabaco.
- 2).- Derivados de la piperidina, ejem.: conina (cicutina de la cicuta).
- 3).- Derivados de la quinolina, ejem.: quinina de la quina.
- 4).- Derivados de la isoquinolina, ejem.: papaverina del opio.
- 5).- Derivados del fenantreno, ejem.: morfina del opio (que se le considera también derivada de la piperidina).
- 6).- Derivados del tropano, ejem.: iserina del haba del calabar.

Los alcaloides son sustancias farmacológicamente muy activas; en su mayoría poseen efectos sobre el sistema nervioso central; ya sea como acción principal o no principal. En este sentido, son estimulantes del

mismo (por ejemplo, la estricnina) o bien depresoras - del mismo (por ejemplo la morfina).

### ACCION FARMACOLOGICA DE LAS DROGAS.

Las drogas pueden dividirse en dos clases, los - placebos o drogas farmacológicamente inertes, que se su ministran para complacer o tranquilizar al enfermo, y - las drogas que producen acciones farmacológicas defini- das.

Los placebos, que consisten en la administración por ejemplo de un sello de lactona, una tableta de almidón o la inyección de una pequeña cantidad de solución isotónica de cloruro de sodio poseen efectos psíquicos, actuando por sugestión, lo que debe tenerse en cuenta - cada vez que se administre cualquier droga, ya que el - elemento sugestivo es muy importante en el tratamiento - de toda enfermedad, siendo capaz por si solo de produ-- cir curaciones, especialmente en el caso de enfermeda-- des funcionales, sin base anatómica.

### INTRODUCCION AL ESTUDIO DE LA METADONA.

El opio (jugo de adormidera) es la masa resinosa de color oscuro que exalan cuando se escinden las cápsulas sin madurar de la adormidera (papaver somniferum). Los efectos del opio son causados cuando se fuma, se be ben los extractos o se inyectan los principios activos - purificados.

La planta, originaria de Turquía según algunos, - país que todavía es gran productor de opio, ha sido estudiada en la India y China, en donde ha producido gra-

ves daños. La morfina es el alcaloide más importante - del opio y alcanza en promedio el diez por ciento de los alcaloides totales. Con el fin de reemplazar a la morfina, se ha tratado de obtener por síntesis, las drogas - analgésicas desprovistas de los inconvenientes de la morfina especialmente la aptitud de engendrar la dependencia o estado de necesidad, la investigación ha adelantado mucho, pero está lejos de haber llegado a la droga - analgésica ideal. De las sustancias estudiadas merecen especial atención la meperidina, la metadona, y el levorfanol. Los hipnoanalgésicos de origen sintético pueden clasificarse en tres tipos (comité de expertos de la comisión mundial de la salud 1950).

- 1.- Tipo de la petidina (meperidina), comprendiendo la Meperidina o Petidina (dolantiina, demerol) y la cetobemidona (cliradon) son derivados de la fenil piperidina.
- 2.- Tipo de la metadona incluyendo especialmente la metadona (polamidon) y la isometadona.
- 3.- Tipo de Morfinan, comprendiendo el levorfanol (Dromoran).

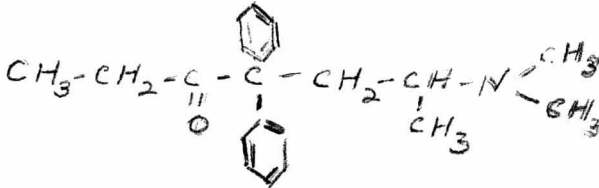
#### METADONA Y CONGENERES

La metadona fué sintetizada por químicos alemanes e introducida en la clínica al final de la segunda guerra mundial. A pesar de que su estructura química es solamente semejante a la morfina, sus propiedades farmacológicas son cualitativamente similares a las de los alcaloides naturales.

Se publicaron varias síntesis entre ellas la -

del difenil acetónitrilo y 1-dimetilamino-2-cloroprope-  
no como los compuestos interactuantes iniciales. El hi-  
drocloruro de metadona se usa en su forma racémica.

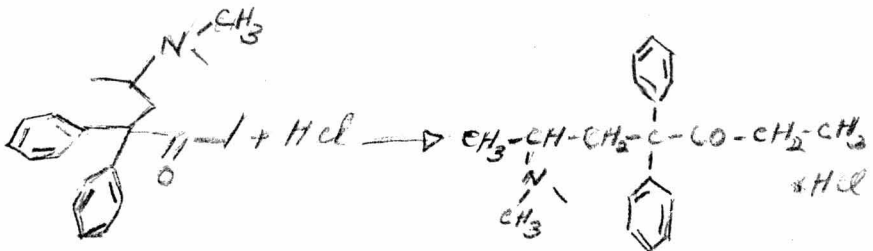
QUIMICA.- La metadona tiene la siguiente fórmula  
estructural



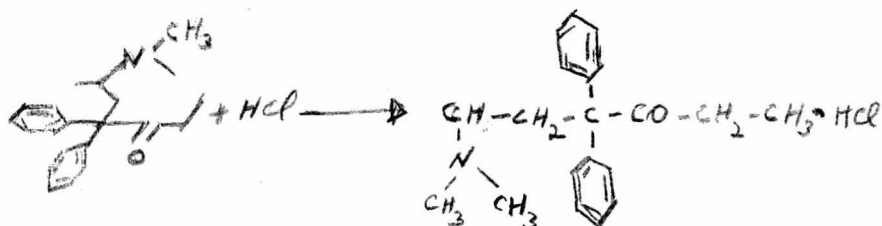
La actividad analgésica de la mezcla racémica es  
casi íntegramente el resultado de su contenido de l-me-  
tadona que es 8 a 50 veces más potente que la d-isómero  
(dependiendo de las especies y analgésico empleado). La  
metadona también carece de acción depresiva respira-  
toria y tiene actividad antitusiva.

Un gran número de isómeros estructurales y congé-  
neros de la metadona pueden ser sintetizados y compara-  
dos farmacológicamente con la metadona y la morfina. Es-  
tas drogas no tienen actividad superior a la de las dro-  
gas originales.

ESTRUCTURA QUIMICA DE LA METADONA dispuesta de -  
manera de señalar su semejanza con la morfina cuya ac-  
ción farmacológica posee (hipnoanalgésico).

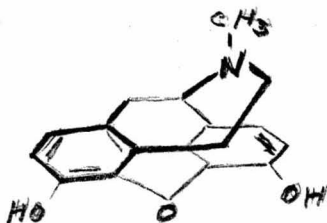


Metadona (clorhidrato) (polamidon) (clorhidrato de dl2 metilamino 4,4 difenil hetanona).



Isometadona (clorhidrato) clorhidrato de dl di-metilamino 2,2 metil 3,3 difenil 4 hexanona.

Los asteriscos señalan los átomos de C asimétricos.



La línea gruesa indica el grupo funcional fenilpiperidina.

Como puede observarse, considerando a la morfina como un derivado de la fenil piperidina, se advierte la similitud con las drogas del tipo de la peptidina - (meperidina y cetobemidona).



En la metadona la disposición de los grupos funcionales en el espacio, hace aparente esta similitud. - La presencia de un átomo de C asimétrico (marcado con asterisco) da origen a la isomería óptica; debe señalarse que la l-metadona es 50 veces más analgésica que la d-metadona, de manera que el compuesto utilizado, el racémico (forma dl) debe su acción casi enteramente a su contenido de la forma l. Un derivado de la metadona es la isometadona, isómero de aquella y de menor actividad analgésica.

#### RELACION ENTRE SU ESTRUCTURA QUIMICA Y SU ACCION FARMACOLOGICA.

Como se ha dicho antes, la similitud de las estructuras en el espacio de estos compuestos corresponde a la de sus efectos farmacológicos, a saber el de los alcaloides fenantrénicos del opio. En la metadona se ha demostrado que el nitrógeno amínico y el radial fenilico (restos de C grupo fenil piperidínico) son indispensables para la acción analgésica; por otra parte, ninguno de los derivados de la metadona ha resultado más útil en terapéutica que aquélla (incluida la isometadona).

#### DIFERENTES NOMBRES CON QUE ES CONOCIDA LA METADONA

Clorhidrato de metadona, Amidona, Dolofina, Clorhidrato de 6-dimetilamino 4,4 difenil-3 heptanona, Hidrocloruro de metadona levorrotatorio, Hidrocloruro de *metadona racémica*, *Quimidón hidrocloruro*, *Hoetchat* - 10820; Adanon hidrocloruro; Moheptan; Diamidon hidrocloruro; Polamidon hidrocloruro; Fenadona; Miadona; Ketal-

gin hidrocloreto; Butalgin; Algidon; Phenadon hidrocloreto; Micodin; Depridol; Algalysin.

#### IDENTIFICACION.- REACCIONES.

La metadona es un polvo cristalino blanco, inodoro y amargo, soluble en agua, alcohol y cloroformo, e insoluble en éter y glicerina. Funde de 233°C a 236°C. Disuelto en agua tiene un Ph de 4.5 a 6.5. Es incompatible con soluciones alcalinas y con jarabe de cerezo silvestre.

#### ACCION Y USOS.

La metadona es una droga muy potente. Su actividad analgésica es del orden de la morfina o superior, y es debido principalmente al l-isómero. Ocasiona euforia y puede producir dependencia, pero no desarrolla marcada tolerancia. Estimula el centro del vago y deprime la respiración y la tos. Como la morfina, ejerce efecto en el gato y modifica la posición de la cola del ratón; de hecho ha sido este último efecto, el que condujo al descubrimiento de su semejanza con la morfina.- Por otro lado del mismo modo que la peptidina, no es sedante e hipnótico eficaz, y sus efectos directos sobre el músculo liso son de tipo inhibitor, hay algunas pruebas de que los efectos benéficos de este medicamento son superiores a los de la morfina y en cambio su acción desagradable es inferior.

Se administra por vía subcutánea o por vía oral su efecto se produce a los 15 minutos después de la inyección subcutánea y más o menos a los 45 minutos después de la administración oral y dura de 2 a 4 horas. - Debido a que su acción sedante es mucho menor que la de la morfina no se usa como agente preanestésico y también es inconveniente como analgésico en obstetricia por ser

depresora de los centros de la tos y respiratorio. Su acción en el tracto gastrointestinal es más débil que la morfina y viene acompañada de estreñimiento. La metadona es muy usada para quitar el dolor cuando la sedación no es necesaria. Los adictos a la morfina pueden substituir a ésta por la metadona como terapia; la metadona controla eficazmente los síntomas colaterales de la morfina.

**EFFECTOS INDESEABLES.**- Causa vómitos, náuseas, vértigos, desfallecimiento y contracción de las pupilas. Muchos de estos efectos ocurren más frecuentemente en pacientes ambulatorios que en pacientes recostados.

**DEPENDENCIA.**- Cuando se administran dosis terapéuticas por períodos prolongados, la metadona puede llevar al desarrollo de la dependencia del tipo de la morfina. La sobredosis con metadona puede ser tratada con hidrocloreuro de nalorfina.

**Dosis.**- La dosis usual es de 7.5 mg. oralmente o subcutáneamente según como se necesite con un rango de dosis de 2.5 a 10 mg. La dosis como antitusivo es de 1.5 a 2 mg. La dosis antitusiva para niños es de 1/4 de la analgésica y se da oralmente.

**FORMA DE DOSIS.**- Inyecciones conteniendo 10 mg/ml, en cápsulas de 4 mg y frascos de 20 ml; supositorios conteniendo 10 mg; jarabe conteniendo 1.7 mg en 5 ml; tabletas conteniendo 2.5, 7.5 y 10 mg.

#### ACCIONES FARMACOLOGICAS.

**Sistema nervioso central.**- Después de la administración parenteral en el hombre la metadona es un analgésico efectivo; una dosis de 7.5 a 10 mg es aproximadamente la misma. Dosis aisladas de metadona pueden ser

ligeramente menos hipnóticas que dosis comparables de morfina; no obstante cuando la administración es repetida los efectos sedativos son muy marcados, a la vez que hay un efecto acumulativo de la droga.

En dosis equianalgésicas, la metadona produce la misma depresión respiratoria que la morfina. Tiene un efecto antitusivo significativo y como la morfina produce hiperglicemia, hipotermia y libera hormona antidiurética.

Músculo liso.- La metadona como la meperidina causa relajamiento de tiras aisladas de intestino e inhibe el efecto espasmogénico, en el animal intacto no anestesiado, la metadona como la morfina aumenta el tono intestinal, disminuye la amplitud de las contracciones y produce un marcado decremento en la actividad propulsiva del intestino (movimientos peristálticos).- En el hombre la metadona produce constipación, pero menos que la morfina y causa espasmo en el tracto biliar. Después de dosis terapéuticas los uréteres se aquietan, quizá debido al efecto antidiurético. El útero, (al término del embarazo) no es significamente afectado. - La metadona produce miosis menos prominentemente que la morfina y el dependiente desarrolla cierta tolerancia a este efecto.

SISTEMA CARDIOVASCULAR.- Los efectos de la metadona en el sistema cardiovascular en el individuo reconstituido, no son prominentes, la vasodilatación periférica, puede contribuir a hipotensión ortostática. El electrocardiograma permanece sin cambio excepto por la aparición ocasional del sinus bradicardia. La metadona no interfiere con los reflejos cardiovasculares.

## ABSORCION DESTINO Y EXCRECION.

Apreciables concentraciones de metadona pueden fijarse en el plasma diez minutos después de la inyección subcutánea. También se absorbe en el tracto gastrointestinal, rápidamente difunde en la sangre y se localiza en tejidos como pulmón, hígado, riñón y bazo; solamente una fracción pequeña penetra en el cerebro. Los máximos niveles suceden en cerebro después de una a dos horas de la administración parenteral y está bien correlacionada con la intensidad y duración de la analgésica. La metadona parece estar firmemente unida al tejido proteico y sus efectos en el hombre pueden estar mejor considerados para asumir así mismo una gradual acumulación de la droga seguida de una eliminación lenta. La metadona tiene una buena transformación preferentemente en el hígado; la N-demetilación parece fácilmente metabolizada. Una porción mayor de la metadona administrada se hace aparentemente en la orina y en las heces como un no bien conocido producto de la biotransformación, menos del diez por ciento de la droga es eliminada sin cambios. Una cantidad considerable de metadona es eliminada como metabolito dentro del tracto intestinal por vía biliar.

El uso de la metadona en el tratamiento de los morfinómanos convulsivos ha revivido interés en el  $\alpha$  dl acetil metadol a causa de su actividad prolongada y acción. En sujetos físicamente dependientes de  $\alpha$  dl acetil metadol antes adictos al opio, los síntomas no se perciben durante 72 a 76 horas después de la última dosis oral.

Es relativamente baja la duración de su acción, se piensa que es debido a su conversión a un metabolito activo que es lentamente metabolizado o eliminado.

## TOLERANCIA, DEPENDENCIA FISICA Y ABUSO.

El uso constante de la metadona y sus congéneres en el hombre ha sido muy estudiado, post adictos voluntarios que recibieron metadona subcutáneamente manifestaron tolerancia al analgésico, náuseas, anorexia, miosis, adormilación, depresión respiratoria y efectos cardiovasculares.

La tolerancia a la metadona se desarrolla más lentamente que la morfina especialmente a los efectos depresores. Sin embargo esto puede ser relacionado en parte a los efectos acumulativos de la droga, marcada sedación con la concomitante baja del electroencefalograma, se presenta durante los primeros días de la adicción experimental, tolerancia a los efectos constipadores de la metadona no se desarrollan tan completamente como lo hace la tolerancia hacia otros efectos.

El comportamiento de los adictos que usan metadona parenteralmente es sorprendentemente similar al de los adictos a la morfina, pero los morfinómanos tratados con metadona oral no dan muestras de tales efectos de comportamiento.

El desarrollo de la dependencia física durante la administración crónica de la metadona, puede ser demostrado por la droga recogida.

La administración subcutánea de 10 a 20 mg de metadona en personas que fueron adictas produce necesariamente euforia durante largo tiempo como la causada por la morfina. Muchos adictos prefieren el efecto del compuesto sintético a aquéllos del alcaloide natural. A pesar de esto el abuso indebido de la metadona presenta igual depresión que la morfina.

La mejor evidencia de esta observación es que - tanto médicos como enfermeras y farmacéuticos que presu- miblemente tienen igual acceso a todas las variedades - de narcóticos, rara vez seleccionan a la metadona como - droga preferida.

USOS TERAPEUTICOS.- Los usos terapéuticos princi- pales de la metadona son aliviar el dolor, tratamiento - de los síntomas por abstinencia de narcóticos y el tra- tamiento del uso de la heroína. La metadona no es muy usada como agente antiperistáltico, pero es un antitusi- vo efectivo. Puede ser usada con mucha precaución en - trabajo de parto.

ANALGESIA.- La metadona produce analgesia a todo tipo de dolor igual que la morfina. La dosis es de la misma clase que la morfina. La analgésica ocurre des- pués de 10 a 15 minutos de la administración parenteral y 20 a 30 minutos de la administración oral. La dura- ción de su acción en dosis sencillas es esencialmente - la misma que de la morfina, con el uso repetido se ob- servan efectos acumulativos de manera que una dosis mas baja o intervalos más largos entre las dosis, se hacen - posibles. En contraste con la morfina y la mayoría de los demás analgésicos narcóticos químicos, la metadona - y muchos de sus congéneres retardan considerablemente - sus efectos cuando son administrados oralmente. En tér- minos de analgesia total, los efectos de la metadona ad- ministrada oralmente son un 45 por ciento tan efectivos como los administrados intramuscularmente; desde luego - la potencia parenteral es considerablemente más baja - cuando se considera el efecto máximo analgésico. En do- sis equianalgésicas el patrón de incidencia causados - por la metadona y la morfina\*son similares.

INTOXICACION.- Tal como se ha hecho para los al  
caloides fenantrénicos del opio se estudia una intoxica  
ción aguda y una crónica.

La intoxicación aguda puede deberse a tentativa de suicidio o a un accidente. En este sentido debe señalarse que existe una amplia variación individual respecto a la dosis tóxica y mortal, siendo susceptibles - especialmente los niños pequeños y los ancianos. En tér  
minos generales puede decirse que la metadona en dosis  
de 0.06 g. es tóxica para un adulto no adicto, 0.10 g -  
provocan grave intoxicación y 0.20 g es ordinariamente  
mortal.

SINTOMAS.- Se producen manifestaciones nervio--  
sas, cardiovasculares y respiratorias.

MANIFESTACIONES NERVIOSAS.- Consisten en sueño profundo, estupor o coma (según la dosis) con miosis in  
tensa (pupila en punta de alfiler) pudiendo producirse luego la midriasis por anoxia. Existe flacidez muscu--  
lar y descenso de la temperatura corporal, con piel fría y húmeda. En algunos casos la depresión puede ser producida por excitación (delirio y vómitos).

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES.- Son princi--  
palmente secundarias a la depresión respiratoria y consisten en caída de la presión arterial hasta llegar al shock; existe oliguria o anuria (por acción antidiurética y descenso de la presión arterial), en raros casos - se ha producido depresión cardiaca mortal; en general - la contracción cardiaca se mantiene durante unos minu--  
tos después del paro respiratorio.

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS.- Son las mas im--  
portantes, la respiración es muy lenta (2 a 4 por minu--  
to), lo que predispone a la neumonía hipostática, pu--



diendo aparecer el ritmo de Cheyne-Stocks; existe cianosis y la muerte sobreviene por paro respiratorio.

La muerte se produce por detención respiratoria casi siempre al cabo de 5 a 10 horas después de la administración de la droga, pero a veces (dosis muy altas - puede ocurrir a la hora). También la muerte puede ser debida al shock o a complicaciones infecciosas pulmonares posteriormente.

TRATAMIENTO.- Lavado de estómago, únicamente si la intoxicación es por ingestión; se hará con agua (puede utilizarse una solución de permanganato al 1:2000, - para oxidar y destruir la metadona, pero no es indispensable; se dejará en el estómago 20 g de sulfato de magnesio (en cada cc de agua) para eliminar el tóxico del intestino.

ESTIMULACION RESPIRATORIA.- Analépticos pitilen-tetrazol (cardiozol), 3 a 5 cc (al 10 por ciento) intravenoso o intramuscular, cafeína (0.25 g) intramuscular cada hora o cada dos horas, anhídrido carbónico al 5 - por ciento (con oxígeno) por máscara, 10 a 15 minutos - con cuidado. Todos estos medicamentos deben alternarse. Si existe cianosis, oxigenoterapia. Si se ha detenido la respiración, practicar la artificial, manual o con respirador.

ESTIMULACION CENTRAL.- Se realiza la estimulación del sistema nervioso central por analépticos, cafeína y efedrina; si el enfermo no está en coma, es necesario mantenerlo despierto haciéndolo caminar con ayuda, flagelándolo con toallas calientes y húmedas o mo--jándolo con agua helada, líquidos por vía intravenosa, - para mantener la hidratación y estado de nutrición du--rante el coma. Antibióticos (penicilina G procaína - 600 000 unidades diarias) para evitar las complicacio--

nes pulmonares.

HABITO E INTOXICACION CRONICA (NECESIDAD).- Todos los hipnoanalgésicos sintéticos son capaces de producir necesidad pero en menor grado que la morfina. - Isbell (1948) con el fin de estudiar la aptitud de una droga de producir dependencia ha desarrollado un sistema de cuatro métodos:

- a).- Administración de dosis únicas para investigar la euforia (rasgo común de todas las drogas de dependencia).
- b).- Efecto de dosis únicas sobre el síndrome de abstinencia deben producir alivio.
- c).- Substitución de la morfina por la droga nueva en enfermos dependientes de la primera.
- d).- Desarrollo de dependencia directa de la nueva droga. En esta forma se ha confirmado que la metadona es capaz de producir necesidad.

Esta droga produce pues dependencia psíquica, - dependencia física y tolerancia, existiendo un síndrome semejante al de la morfina, pero menos intenso. Los trastornos en los dependientes son semejantes a los de la morfina.

Tratamiento.- El tratamiento de la dependencia o necesidad es dificultoso y solo puede ser realizado por personas especializadas y en establecimientos adecuados; en todos los casos es necesario hospitalizar al paciente y someterlo a un tratamiento psiquiátrico. Actualmente se utiliza el método de la supresión rápida de la droga; para ello se disminuye la dosis en dos o tres días hasta llegar a un nivel por debajo del cual aparece el estado de necesidad (dosis de estabilización) esta dosis generalmente 0.03 g cada seis horas se man--

tiene durante tres a cuatro días y luego se reduce 5 a 10 días hasta suprimir la droga. Durante esta reducción es conveniente administrar hidrato de cloral, paraldehído o clorpromazina para tranquilizar al paciente (mejor no emplear barbitúricos).

Una vez desaparecido el síndrome de abstinencia, deberá efectuarse un tratamiento psicoterápico y ocupacional para rehabilitar al dependiente e impedir que reincida; debe tenerse al paciente bajo vigilancia durante tres años por lo menos. Los resultados no son espectaculares y el estudio realizado por Voguel y col. (1948) sobre 11 000 dependientes tratados en el hospital de servicio de salud pública de Lexington (Estados Unidos) demuestra que sólo un 15 por ciento se ha curado y no ha reincidido.

Nota:- En el caso de los enfermos dependientes de la morfina, una vez alcanzada la estabilización, se puede reemplazar a la morfina por la metadona (1 mg para cada 5 mg de morfina) para suprimirla luego en tres días (la metadona produce un síndrome de abstinencia mas leve).

CONTRAINDICACIONES.- La metadona (igual que la morfina), alcaloide fenantrénico, hipnoanalgésico potente (menos potente que la morfina) puede ser peligroso en los siguientes estados:

- 1).- Shock; el shock hace susceptible al sujeto a la metadona cuyo empleo conviene evitar, a menos que haya dolor intenso.
- 2).- Afecciones hepáticas; debe emplearse la metadona con cuidado en cirrosis y hepatitis agudas, por el peligro de la falta de detoxicación de la metadona por el hígado en estos casos.

- 3).- Estados de anoxia: en procesos pulmonares agudos y crónicos, cuando existe cianosis, en las anemias graves, debe utilizarse la metadona con suma precaución ya que puede exagerarse en gran forma la anoxia por depresión del centro respiratorio.
- 4).- Asma bronquial; es una contraindicación de la metadona pues exagera la anoxia por depresión respiratoria; inhibe el reflejo de la tos que elimina secreciones bronquiales; produce bronco constricción, ha producido la muerte un buen número de veces (Goodman y Gilman 1955).
- 5).- Lesiones intracraneanas: en los traumatismos y en la hipertensión intracraneana, no debe suministrarse metadona por el peligro de la depresión del centro respiratorio.
- 6).- Estados convulsivos; no se administrará metadona en la epilepsia, tétanos, e intoxicaciones por estricnina, pues puede exagerar las convulsiones.
- 7).- Hipotiroidismo.- Cuando el metabolismo basal es bajo, existe una susceptibilidad especial a la metadona, por lo que debe emplearse con mucha precaución. En cambio los hipertiroideos toleran muy bien altas dosis de aquel alcaloide.
- 8).- Ancianidad y caquexia:- Existe en estos casos una sensibilidad exagerada, requiriéndose una reducción marcada de la dosis.
- 5).- Niños pequeños: en general se considera a los lactantes, (no los niños mayores susceptibles a la metadona y la experimentación animal así lo confirma, se utilizará pues con precaución en los niños pequeños y a dosis reducidas.

Esta droga debe prescribirse en el recetario - oficializado en la misma forma que el opio y los alcaloides fenantrénicos (estupefacientes) y siguiendo las mismas normas. En todos los países del mundo existe - una legislación especial que regula la prescripción y venta de drogas hipnoanalgésicas susceptibles de engendrar la toxicomanía (drogas de adicción o estupefacientes).

## PREPARACIONES.

Inyección de metadona, inyección de metadona, - B.P. (sinónimos: Hidrocloruro de metadona, inyección; hidrocloruro de amidona, inyección. Consiste en una solución estéril de hidrocloruro de metadona en agua para inyecciones. El poder de la solución debe ser especificado por el que prescribe. Se consiguen fácilmente ámpu--las conteniendo 10 g/ml.

Metadona Lictus B.P.C., Metadona Linctus (Linctus Metadoni; Linct Methadon: sinónimo Amidone Linctus).

Hidrocloruro de metadona .....	0.4 g
Glicerina .....	250 ml
Agua .....	120 ml
Solución compuesta de tartrazina..	8 ml
Jarabe de Tolú .....	a 1000 ml

Disolver el hidrocloruro de metadona en el agua, agregar la solución compuesta de tartrazina, la glicerina y suficiente jarabe de tolú hasta llegar al volumen requerido y mezclar. Dosis; 5 ml.

Metadona tabletas B.P. (sinónimo tabletas de hidrocloruro de metadona; hidrocloruro de amidona tabletas. La cantidad de hidrocloruro de metadona en cada tableta debe ser especificado por el que prescribe. Tabletas conteniendo 5 mg son muy utilizadas.

## B I B L I O G R A F I A

Farmacología de Manuel Litter.

Farmacía Práctica de Remigton.

The Index Merck in Drugs.

Farmacología de Caddin.

The United States Dispensatory.

Farmacología y Bases Terapéuticas: Goodman and  
Gilman.