

Metadona: ¿un opioide alternativo en el tratamiento del dolor persistente severo?

Methadone: an opioid alternative in the treatment of severe persistent pain?

Martín Notejane¹, Gustavo Giachetto²

Introducción

La administración de opioides “fuertes” o mayores se consideran de elección en el tratamiento del dolor persistente severo⁽¹⁻³⁾. El más usado y estudiado es la morfina. En determinadas circunstancias resulta ineficaz para controlar el dolor, porque éste no desaparece con dosis excesivas o aparecen síntomas adversos molestos y/o de toxicidad⁽⁴⁻⁶⁾. En estas circunstancias, los expertos de la Asociación Europea de Cuidados Paliativos (EAPC) recomiendan cambiar a un opioide mu (μ) agonista distinto del que se utilizaba (rotación de opioides), con propiedades farmacológicas específicas útiles en situaciones particulares⁽⁵⁻⁷⁾. La metadona es un opioide de acción prolongada, que además de ser un agonista opioide mu, es también antagonista de los receptores no opioides N-metil-D aspartato (NMDA), lo que le confiere propiedades frente al dolor neuropático. Con una potencia analgésica hasta veinte veces superior a la morfina, se considera que su eficacia superior respecto a la morfina en el tratamiento del dolor neuropático puede deberse a la suma de estas características⁽⁸⁻¹¹⁾. La metadona es útil en el tratamiento del dolor persistente severo, nociceptivo y neuropático, siendo de segunda línea en pacientes con fallo en la respuesta a la morfina o que desarrollan toxicidad a ésta^(1,3,5,8).

Farmacocinética

Se puede administrar por vía oral, rectal, endovenosa, intramuscular y subcutánea. La metadona endovenosa es dos veces más potente que la oral. En nuestro medio está disponible únicamente la presentación vía oral en comprimidos de 10 mg. Es un fármaco lipofílico, con rápido pase por la barrera hematoencefálica. Presenta excelente absorción oral y rectal y carece de metabolitos activos neurotóxicos^(8,9). Por vía oral la latencia es de 30 a 35 minutos. La vida media de eliminación es variable (10 a 80

horas). La biotransformación hepática está sujeta a la actividad del sistema microsomal del citocromo P-450. Sus metabolitos se eliminan por heces y orina⁽⁸⁻¹⁰⁾. Con una fase de eliminación inicial rápida (2-3 horas) seguida de una lenta (4,2 a 130 horas), puede resultar en la bioacumulación del fármaco y toxicidad 2 a 5 días después de iniciado, especialmente en dosis excesivas, tratamientos prolongados y fallo hepático. La bibliografía recomienda reducir entre el tercer y quinto día un 25% a 50% de la dosis, si el dolor se encuentre controlado, para evitar este fenómeno^(1,8-10).

Seguridad

Las principales desventajas son: cinética de eliminación bifásica y sus interacciones farmacológicas. Algunas interacciones farmacológicas pueden reducir el efecto de la metadona o aumentarlo cuando son discontinuados⁽⁸⁻¹⁰⁾. En la tabla 1 se presentan las principales interacciones farmacológicas.

El riesgo de aparición de efectos secundarios es bajo cuando se titula individualmente la dosis de metadona, incluso en pacientes ancianos o niños, de todas formas se recomienda su utilización preferentemente por profesionales experimentados⁽¹⁰⁾. El problema más importante en la titulación y rotación de opioides es determinar la dosis equianalgésica. Se comienza calculando la dosis diaria de morfina que recibe en 24 horas el niño, incluyendo las dosis de rescate. Hay múltiples esquemas propuestos^(4,5,10).

En la tabla 2 se muestra las correlaciones de equianalgésia morfina- metadona propuestas por el equipo de J. Hauer utilizada en la Unidad de Cuidados Paliativos del Centro Hospitalario Pereira Rossell⁽¹⁰⁾.

Los efectos adversos más frecuentes son: sedación, vértigo, náuseas, vómitos y constipación. Las intoxicaciones pediátricas son accidentales en la mayoría de los

1. Asistente. Depto. Pediatría y Especialidades. Unidad Cuidados Paliativos Pediátricos. Facultad de Medicina. UDELAR. HP-CHPR.
2. Prof. Pediatría. Depto. Pediatría y Especialidades. Facultad de Medicina. UDELAR. HP-CHPR.

Trabajo inédito

Declaramos no tener conflicto de intereses.

Fecha recibido: 28 de abril de 2015.

Fecha aprobado: 27 de julio de 2015.

Tabla 1. Metadona: interacciones farmacológicas más frecuentes en niños.

Reducen el efecto de la metadona	Aumentan el efecto de la metadona
Anticomiales: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina.	Benzodiacepinas
Antibióticos: rifampicina	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: sertralina, fluoxetina.
Antipsicóticos: risperidona	Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina Antibióticos: ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, metronidazol

casos, ya sea por error de indicación o administración. Se expresa por la clásica tríada: depresión del sistema nervioso central, miosis y depresión respiratoria. La literatura refiere aumento de intoxicaciones pediátricas en las últimas décadas^(12,13).

Comentarios

- La evidencia científica señala que la eficacia de la metadona en el tratamiento del dolor persistente severo, en particular en el dolor neuropático, es superior a la de la morfina.
- Son necesarios más estudios programados para ajustar las dosis equianalgésicas de metadona respecto de otros opiáceos.
- Dada que, por su vida media variable y potencial riesgo de acumulación, existe riesgo de intoxicación grave en niños, se recomienda la individualización terapéutica respetando el esquema de dosificación y monitorizando los beneficios y riesgos.

Referencias bibliográficas

1. **World Health Organization.** WHO guidelines on the pharmaceutical treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva: WHO, 2012. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241548120_Guidelines.pdf [Consulta: 31 de enero de 2015].
2. **Bernadá M.** Comentario sobre: Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas Organización Mundial de la Salud. Arch Pediatr Urug 2013; 84(2):143-5.
3. **Friedrichsdorf SJ, Kang TI.** The management of pain in children with life-limiting illnesses. Pediatr Clin North Am. 2007 Oct;54(5):645-72.
4. **Papa M.** Modalidades de rotación morfina a metadona en pacientes con dolor oncológico. Rev Med Urug 2009; 25(2):124-30.
5. **De Santiago A, Bruera E.** Rotación de opioides: cuándo y cómo. Med Pal 2005; 11(3):180-93.
6. **Pozo R, Lapeira JM, Cazorla RM.** Rotación de opioides: la metadona como alternativa en el dolor de difícil control. A propósito de un caso. Med Pal 2007; 14(1): 5-7.
7. **Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al; European Palliative Care Research Collaborative; European Association for Palliative Care.** Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol 2012; 13(2):e58-68. Disponible en: <http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=i-bB4cvZyzg%3D&tatid=1794>. [Consulta: 31 de enero de 2015].
8. **Hauer J, Duncan J, Fowler Scullion B.** Pediatric pain and symptom management guidelines: 2014. Boston: Dana Farber Cancer Institute/Boston Children's Hospital Pediatric Advanced Care Team. Disponible en: <http://aneswebout.tch.harvard.edu/sites/childkind/files/2014/04/Dana-Farber-Pedi-Symptom-Boeklet-20141.pdf>. [Consulta: 21 de marzo de 2015].
9. **Hauer J.** Neurological Diseases. En: Wolfe J, Hinds P, Sourkes B, eds. Textbook of Interdisciplinary Pediatric Palliative Care. Philadelphia: Elsevier, 2011.
10. **Hauer J.** Caring for children who have severe neurological impairment. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2013:81-130.
11. **Centeno C.** Las dosis bajas de metadona tienen efecto analgésico en dolor neuropático: un ensayo randomizado doble ciego y cruzado. Med Pal 2003; 12(3):144-6.
12. **González Castro A, Egaña M, Suberviela Cañas B, Teja Barbero JL.** Intoxicación por metadona en la edad pediátrica. An Pediatr 2007; 66(3):327-8.
13. **Schwab J, Caggiano AO.** Pediatric methadone poisoning revisited. Clin Pediatr (Phila) 2001; 40(2):119-20.

Tabla 2. Equivalencia de conversión morfina-metadona en niños.

Dosis diaria de morfina oral (mg/día)	Ratio de conversión equianalgésica metadona-morfina
<100 mg/día	1 mg = 3-4 mg
100-300 mg/día	1 mg = 5-8 mg
301-600 mg/día	1 mg = 10 mg
601-800 mg/día	1 mg = 12 mg
801-1000 mg/día	1 mg = 15 mg
>1.000 mg/día	1 mg = 20 mg

Tomado de: Hauer J, Duncan J, Fowler B. Pediatric pain and symptom management guidelines 2014. Dana Farber Cancer Institute/Boston Children's Hospital Pediatric Advanced Care Team.

* Puede ser necesario administrar el 10% de la dosis/día del opioide que recibía previamente como dosis de rescate los primeros días del inicio de la administración de metadona.

- Correspondencia: Martín Notejane.
Correo electrónico: mnotejane@gmail.com