

## EL USO DE LA METADONA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR DEL ENFERMO TERMINAL

F. J. Vara Hernando, E. J. García Ortega, N. Garzón Vázquez, C. Centeno Cortés  
*Centro Regional de Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor.*  
*Hospital Los Montalvos. Salamanca*

### METADONA, UNA ALTERNATIVA A LA MORFINA

Desde hace ya 16 años, la Organización Mundial de la Salud viene considerando el tratamiento eficaz del dolor como uno de sus objetivos prioritarios en materia del cáncer (1). El dolor es el síntoma más temido por los enfermos y sus familiares y continúa sin ser tratado adecuadamente a pesar de estar presente en el 80% de la enfermedad terminal (2).

La administración de opioides potentes se considera de elección en el tratamiento del dolor moderado a severo asociado al cáncer. En España los opioides de elección para el tratamiento del dolor canceroso son la morfina (utilizada por vía oral, subcutánea, o intravenosa) y el fentanilo de liberación transcutánea o transmucosa oral. Estos opioides no presentan techo analgésico y las dosis requeridas varían considerablemente entre unos pacientes y otros.

En determinadas circunstancias estos fármacos resultan ineficaces para controlar el dolor del enfermo, esto ocurre cuando:

—No desaparece el dolor a pesar de utilizar dosis excesivas de un determinado opioide que determinan que su administración sea impracticable (mayores que el equivalente a 500 mg de morfina oral en 24 horas).

—Aparecen síntomas de toxicidad cuando intentamos aumentar la dosis: mioclonias, alucinaciones, delirium, sedación, o efectos secundarios gastrointestinales como náuseas con vómitos incoercibles o parálisis gástrica.

En estas circunstancias el grupo de expertos de la EAPC recomienda la utilización de una vía alternativa (rotación de vía), o cambiar a un opioide  $\mu$  ( $\mu$ ) agonista distinto del que se estaba utilizando (rotación de opioide) (3). La metadona es una excelente alternativa a la morfina en estos pacientes debido a que:

—Presenta una excelente absorción oral y rectal.

—Carece, a diferencia de la morfina, de metabolitos activos neurotóxicos, por lo que no hay peligro de acumulación cuando falla el riñón o en casos de deshidratación.

—Es lipofílica por lo que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica alcanzando rápidamente el Sistema Nervioso Central.

—Ejerce una menor actividad sobre los receptores opioides del tracto gastrointestinal por lo que los efectos secundarios a ese nivel son menores que los de la morfina.

—Tiene un coste económico muy bajo.

La eficacia de la metadona como segunda línea de tratamiento en los enfermos cancerosos ha sido ampliamente demostrada en numerosos trabajos de investigación (4,5). Tanto la administración oral o rectal como intravenosa mejoraron considerablemente el dolor y disminuyeron la incidencia y severidad de los efectos adversos en los pacientes en los que no se pudo seguir administrando los opioides convencionales.

La utilización generalizada de metadona se ha visto dificultada por sus peculiares propiedades farmacocinéticas, comparada con otros opioides, derivadas de las diferencias interindividuales

en la vida media plasmática, la potencia analgésica y la duración de su acción. Estas circunstancias aconsejan que la utilización de metadona quede restringida a profesionales expertos en cuidados paliativos ya sea en el hospital o en el propio domicilio del enfermo (3). El riesgo de aparición de efectos secundarios es bajo cuando se titula individualmente la dosis de metadona, incluso en pacientes ancianos o niños (6).

Las dosis equianalgésicas de metadona oral con respecto a la morfina en tratamientos prolongados no está universalmente consensuada, algunos autores consideran que debe comenzarse el tratamiento con una conversión 5/1 (morfina/metadona) (7), mientras que a otros les parece más apropiada la conversión 10/1 (8). Lo que si parece claro es que aunque existan distintas tablas que nos pueden orientar a la hora de rotar desde otro opioide a metadona, este paso requiere una titulación cuidadosa por parte del paliatólogo ya que no existe ninguna fórmula fiable al 100% para la equivalencia de dosis (9).

A continuación transcribimos como ejemplo las tablas utilizadas en la División de Terapia del Dolor y Cuidados Paliativos del Instituto Nacional del Cáncer en Milán (10) y la recomendada por la Fundación Británica para el alivio del dolor (11):

### REINO UNIDO

—Paso 1°. Suspender morfina (u otro opioide)

—Paso 2°. Si la dosis diaria de morfina oral es < de 300 mg. Dosis equivalente de morfina oral/ metadona oral = 10/1

Ej: 60 mg /24 horas Morfina oral = a 6 mg/24 horas de metadona oral.

—Paso 3°. Si la dosis diaria de morfina oral es > 300 mg. la dosis de metadona debe ser de 30 mg.

Ej: 340 mg /24 horas morfina oral = a 30 mg/24 horas de metadona oral.

—Paso 4°. La dosis no debe ser administrada a intervalos inferiores a las tres horas.

—Paso 5°. Al sexto día. Se calcula la dosis recibida en las últimas 48 horas, se divide por y se administra cada 12 horas.

—Paso 6°. Las dosis de rescate necesarias, se ajustan a partir del día 6 de forma similar a las de la morfina de liberación lenta.

### MILÁN

—Paso 1°. Suspender morfina (u otro opioide)

—Paso 2°. Administración de metadona a intervalo fijo.

—Paso 3°. Si la dosis diaria de Morfina oral es < de 90 mg

Dosis Equivalente de Morfina oral/ Metadona oral = 4/1

Ej: 60 mg /24 horas Morfina oral = a 15 mg/24 horas de Metadona oral.

—Paso 4°. Si la dosis diaria de Morfina oral está entre 90 y 300 mg.

Dosis equivalente de morfina oral/ metadona oral = 8/1

Ej: 240 mg /24 horas morfina oral = a 30 mg/24 horas de Metadona oral.

—Paso 5°. Si la dosis diaria de morfina oral es > de 300 mg  
Dosis equivalente de morfina oral/ metadona oral = 1/12

—Paso 6°. Dosis extras de metadona = al 10% de la dosis diarias para el dolor irruptivo.

El intervalo de dosis usual para mantener la analgesia es de 8 a 12 horas, y depende de la intensidad del dolor y de la aparición de efectos secundarios como sedación excesiva.

### METADONA PARA EL ALIVIO DEL DOLOR CANCEROSO

Las indicaciones de la metadona incluyen el dolor moderado a severo, dolor nociceptivo, neuropático o mixto nociceptivo y neuropático, y como segunda línea analgésica en pacientes con fallo en la respuesta a la morfina o que desarrollan toxicidad a esta. Otras indicaciones serían en pacientes que requieren altas dosis de opioides en relación al coste beneficio, en insuficiencia renal, en dolor crónico benigno y en pacientes con historia de abuso de drogas (12).

La metadona es un excelente fármaco en pacientes con obstrucción intestinal total o parcial por sus reducidos efectos secundarios gastrointestinales y el menor riesgo de desencadenar obstrucción intestinal completa (13).

Aproximadamente un 20% de los pacientes con dolor canceroso presentan un tipo de dolor con una pobre respuesta a los opioides, es lo que conocemos como dolor difícil o dolor de difícil tratamiento e incluye el dolor neuropático, el dolor irruptivo (Breakthrough pain), el dolor visceral abdominal superior, el dolor rectal canceroso, la presencia de estrés psicológico (somatización), y la historia de abuso de alcohol o adicción a drogas.

Este tipo de dolor es tradicionalmente resistente al tratamiento con opioides, sin embargo las recientes corrientes de investigación que identifican al receptor no opioide N-methyl-D aspartato (NMDA) como un probable componente del dolor neuropático, han colocado a la metadona en el punto de vista de la comunidad científica como un fármaco potencialmente útil en este tipo de dolor, debido a su actividad inhibidora presináptica sobre los receptores de NMDA, y a sus indudables beneficios farmacocinéticos (14).

En efecto la metadona es el único analgésico con afinidad sobre un amplio grupo de receptores tanto opioides como no opioides. Tradicionalmente el receptor  $\mu$  es el mediador de la analgesia y el responsable de los efectos secundarios producidos por los opioides. La neurotoxicidad y la hiperalgesia inducida por opioides parecen estar relacionadas con la presencia de metabolitos de la morfina como la morfina-3-glucorónico o la normorfina (15).

La transmisión nociceptiva en el dolor crónico se asocia por un lado a una pérdida de receptores  $\mu$  en las fibras C presinápticas y a la producción de una despolarización por activación de los receptores de la colecistokinina B y NMDA. Este desequilibrio en los receptores produce un estado central de hipersensibilidad, reduce la respuesta analgésica a los opioides, y promueve la tolerancia a la morfina.

La combinación entre un agonista  $\mu$  y un antagonista NMDA produce una analgesia aditiva a la vez que limita la tolerancia a los opioides. Los receptores delta ( $\delta$ ) y Kappa ( $\kappa$ ) también producen analgesia cuando son activados.

Existe, por último, una vía descendente que modula la sensación dolorosa, formada por los tractos de la Sustancia Gris Periacueductal y cuyos mediadores químicos lo constituyen la serotonina y la norepinefrina. La inhibición de la recaptación de monoaminas en la sustancia gris periacueductal asociada con el uso de antidepressivos tricíclicos, mejora el control del dolor particularmente del dolor neuropático.

La metadona tiene una potencia similar a la morfina sobre los receptores  $\mu$ , sin embargo su eficacia a largo plazo es mayor. La afinidad de la metadona por los receptores  $\mu$  es mayor que la de la morfina y la inhibición de los receptores NMDA es del mismo grado que la ketamina. La metadona bloquea la recaptación de norepinefrina y 5 hidroxitriptamina en la sustancia gris periacueductal.

La presumible superior eficacia de la metadona con respecto a la morfina en el tratamiento del dolor neuropático puede deberse a la suma de todas estas características: es un potente agonista de los receptores  $\mu$ , bloquea la recaptación de monoaminas, y es un antagonista de los receptores NMDA. La actividad agonista de la metadona puede ser la causa de la reducción a la tolerancia a los opioides asociada con el uso crónico de metadona.

### CONCLUSIÓN

Cada vez existen más y más claras evidencias de la eficacia de la metadona en el tratamiento del dolor neuropático (16-18), hasta ahora sólo conocemos la mejoría en el control dolor producida tras la rotación a metadona desde otros opioides, como es el caso de los enfermos revisados en el Centro Regional de Tratamiento del Dolor de Castilla y León. Para confirmar estas expectativas deben realizarse estudios prospectivos orientados a comprobar el potencial de la metadona, empleada como fármaco de primera elección en el tratamiento del dolor neuropático de origen canceroso.

### BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief Program. Geneva: WHO, 1986.
2. Vara F, Ceña M, García I, et al. Tratamiento del dolor canceroso. Protocolos en Medicina Paliativa. Valladolid: Junta de Castilla y León. 2001. p. 13-37.
3. Hanks GW, De Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 2001; 84: 587-93.
4. Mercadante S, Casuccio A, Fulfarò F, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. J Clin Oncol 2001; 19: 2898-904.
5. Bruera E, Neuman CM. Role of Methadone in the management of pain in cancer patients. Oncology (Hunting) 1999; 13: 1275-82.
6. Shir Y, Shenkman Z, Shavelson V, et al. Oral methadone for the treatment of severe pain in hospitalized children: a report of five cases. Clin J Pain 1998; 14: 277-9.
7. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. J Clin Oncol 1999; 17: 3307-12.
8. Scholes CF, Gonty N, Trotman IF. Methadone titration in opioid-resistant cancer pain. Eur J Cancer Care 1999; 8: 26-9.
9. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, et al. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? J Clin Oncol 1998; 16: 3213-5.
10. De Cono F, Groff L, Brunelli C et al. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. J Clin Onc 1996. 14: 2836-42.
11. Morley J, Makin M. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids 1998; 5: 51-8.
12. Gannon G. The use of methadone in the care of the dying. European J. of Palliative Care 1997; 4: 152-8.
13. Bruera E, Pereira J, Wanthanabe S, et al. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone and morphine. Cancer 1996; 78: 852-7.
14. Ripamonti C, Dickerson ED. Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. Drugs 2001; 61: 955-77.
15. Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. Support Care Cancer 2001; 9: 73-83.