

[Uso de la METADONA en el manejo del dolor]



[Módulo UNIDAD DE HOSPITALIZACIÓN A DOMICILIO PEDIATRIACA]

Autores:

María José Arroyo Marín, Ester Pérez Lledó, Nuria Martínez Pastor

Fecha de elaboración: 10/11/2020
Fecha de consenso e implementación: 2/02/2021
Fecha prevista de revisión: Noviembre 2021
Nivel de aplicación: Residentes de 3º año



1. Farmacología

- Opiode sintético.
- Metabolización: en el hígado por la citocromo p-450. Muchas interacciones con fármacos (neurolepticos, BZD, antiepilépticos, fluconazol, antidepresivos tricíclicos, antirretrovirales, ISRS...). Los metabolitos NO neurotóxicos, NO se acumula en IR.
- Tiempo de vida media muy larga (15-60 h, permite administrarla c(8-12 o 24h).
- Se acumula en tejido graso (muy liposoluble), absorción oral elevada de 80%.
- Problema: farmacocinética impredecible con gran variabilidad interindividual e incluso intraindividual. En general, hasta el tercer día no se alcanzan dosis en sangre estacionarias. Y cuando se realizan modificaciones de dosis (por dolor o somnolencia), los efectos se ven a las 48-72h: tanto infradosificación (dolor y necesidad de rescates) como sobredosificación (somnolencia). Al ser muy lipofílica y acumularse en tejido graso, pacientes con menos pániculo adiposo (caquexia por cáncer) es esperable que se vean efectos a las 24-36h.
- Efecto analgésico mediado por:
Sobre todo por su unión a los receptores {
Antagonista del receptor NMDA (igual que ketamina)
Acción sobre receptor opioide TM
Evita recaptación monoaminas en tronco cerebral: efecto similar a antidepresivos tricíclicos.
- Se puede administrar por vía: oral, rectal, sc (descrita irritación en la zona de infusión) e iv. Se ha establecido una equianalgésia oral:parenteral 2:1 (por similitud con la morfina) aunque en los reportes de casos clínicos se acepta más conversión 1:0,7.

2. Cuándo pensar en la metadona como mórfico de elección

Dolor oncológico no controlado en rotación desde otro opioide sobre todo cuando:
no hay buen control por desbalance entre analgesia y toxicidad del opioide
cuando hay componente neuropático
No lo recomiendan como primera línea por la complejidad en su manejo.

3. Precauciones en su uso

Inconveniente: farmacocinética impredecible con gran variabilidad interindividual e incluso intraindividual. En general, hasta el tercer día no se alcanzan dosis en sangre estacionarias. Y cuando se realizan modificaciones de dosis (por dolor o somnolencia), los efectos se ven a las 48-72h: tanto infradosificación (dolor y necesidad de rescates) como sobredosificación (somnolencia). Al ser muy lipofílica y acumularse en tejido graso, pacientes con menos pániculo adiposo (caquexia por cáncer) es esperable que se vean efectos a las 24-36h.

Cuando el paciente vaya a someterse a procesos analgésicos coadyuvantes (pej RT paliativa), atención sobre todo al segundo-tercer día, porque se puede intoxicar (si la RT es efectiva, baja el dolor y la dosis previa de metadona ya es excesiva); insistir a la familia en que vigilen signos de somnolencia y disartria. En ese caso, bajar un 30%-50% de la dosis de metadona según la intensidad de la intoxicación.

4. Pauta de inicio en paciente que no ha recibido mórficos

Las guías no la recomiendan como primera línea por complejidad en su manejo, pero se ha demostrado igual de útil que la morfina y el fenta en el manejo del dolor mod-severo.

Se puede administrar por vía: oral, rectal, sc (descrita irritación en la zona de infusión) e iv.

La dosis oral de inicio recomendada en adultos es de 7,5 a 15 mg/día repartidos en 2-3 tomas.

En niños se podría hacer una aproximación (lo he hecho yo, no lo he visto reflejado...)

< 10 kg: 5 mg al día

10-20 kg: 7,5 mg al día

20-30 kg: 10 mg al día

30-50 kg: 12,5 mg al día

> 50 kg: 15 mg al día

Las presentaciones disponibles actualmente para vía oral serían:

Comprimidos metadona 5 mg (no se pueden partir). Son pequeños y fáciles de tragar
Ampollas inyectables de metasedin 10mg/ml: cada ampolla tiene 1 ml. Se pueden usar vía oral para completar modificaciones de dosis diaria más pequeñas de 5 mg.
Se pueden recetar en Orion como otro fármaco normal. No precisa visado.

Control del dolor irruptivo: varias opciones:

Metadona oral extra 2,5 o 5 mg

Morfina oral 1/6 de la dosis total diaria de morfina equivalente (conversión tabla Ripamonti o morfina:metadona 4:1,7)

Fentanilo sublingual: 100 mcg por cada 12 mg de metadona.

5. Rotación de opioide: desde morfina a metadona, oral o iv

Cuando vamos a realizar una rotación de opioide, debemos tener presente el motivo:

No conseguir buen control analgésico pese a subir dosis del mórfico. Cuando realicemos el cambio de opioide NO bajaremos dosis de tolerancia cruzada.

Aparición de efectos secundarios que limitan la subida de dosis: la morfina se acumula en IR y produce más estreñimiento y somnolencia). Debemos bajar entre 20-50% (generalmente 30%) la dosis calculada por equianalgeisa, por la tolerancia cruzada.

No hay tablas de equianalgesia morfina-metadona fiables al 100%. Varios estudios demuestran que las relaciones equianalgésicas entre morfina y metadona varían según la dosis previa de morfina que recibía el paciente (a más dosis de morfina, la relación es menor). La más usada es la de Ripamonti², que usa dosis de morfina ORAL. Si vamos a hacer el paso desde iv, convertimos la iv a oral para saber la dosis de morfina desde la que partimos (recordamos que para calcular la dosis de morfina oral: morfina oral a iv, relación 3:1 y de oral a sc 2:1).

DOSIS MORFINA ORAL	EQUIANALGESIA MORFINA:METADONA
30-90 mg/día	4:1
90-300 mg/día	8:1
>300 mg/día	10-12:1

Hay autores que modifican esta tabla y tienen en cuenta la causa de la rotación a metadona: mal control del dolor o efectos secundarios de la morfina³.

CAUSA DE LA ROTACIÓN Y DOSIS MORFINA ORAL PREVIA	EQUIANALGESIA MORFINA:METADONA
Efectos 2º y < 300 mg/día	5,6:1
Efectos 2º y > 300 mg/día	9:1
Dolor y < 300 mg/día	3:1
Dolor y > 300 mg/día	5:1

Se han descrito dos formas de cambio: progresiva en 3 días (sobre todo para pacientes que reciben altas dosis de morfina, > 100 mg/día) y directa (“stop and go”).

a) Progresiva en 3 días: calcular equianalgesia de morfina-metadona y esa dosis diaria total dividirla en 3 dosis, para administrarla c/8h. El primer día se pauta la dosis de metadona completa y se reduce 1/3 la dosis de morfina previa. Si el control del dolor es adecuado, el segundo día se reduce la dosis de morfina otro 1/3 y se deja la misma dosis de metadona y el tercer día se suspende la morfina y se deja sólo la metadona. Se dejan pautados rescates de morfina de liberación rápida (1/6 de la dosis de morfina oral previa que llevaba el paciente) por si aparece dolor. A partir del tercer día los depósitos grasos están saturados y debemos estar atentos a aparición de toxicidad (somnolencia, disartria, bradipsiquia); en caso de aparición, bajar dosis de metadona 30-50%. En caso de dolor, subir un 10-15% la dosis total de metadona (es aconsejable esperar 48h entre subidas para evitar toxicidad)

Ejemplo: paciente que toma 100 mg/12h de morfina MST. Cambio por dolor no controlado.

La equianalgesia, según Ripamonti, sería 8:1, pero sin bajada de 30% por tolerancia cruzada: $200/8 = 25$ mg al día, pautar 10-10-5

La equianalgesia, según la tabla por dosis y motivo de conversión, sería 3:1, 66 mg: 20-20-20
La morfina la bajaríamos 1/3, luego 135 mg al día, redondeamos a 70 mg/12h.

b)Cambio en 1 día (“stop and go”): para pacientes con necesidades de morfina < 90 mg al día. Se suspende morfina pautada y se inicia directamente con metadona oral c/8h, partiendo de la equianalgesia 5:1. Si dolor, rescates de 1/5 de la dosis total diaria de metadona.

- Morfina oral o iv- metadona iv: cuando iniciamos metadona iv, la ratio no está clara. Según los compañeros del HNJ, ellos usan la misma tabla de conversión de Ripamonti. El momento del efecto tanto analgésico como “toxico” tampoco está claro. En un estudio de casos clínicos que describe el paso de hidromorfona iv a metadona iv⁵, observan respuesta analgésica a las 3 horas y clínica de intoxicación a las 8 horas que respondió con bajada de dosis de perfusión continua iv de metadona, y en caso de no control del dolor, subida progresiva en las primeras horas, con control ya a las 6 h (es un manejo diferente a la metadona oral).

c)Paso de metadona iv a metadona oral⁴

Se ha establecido una equianalgesia oral:parenteral 2:1 (por similitud con la morfina) aunque en los reportes de casos clínicos se acepta más conversión 1:0,7-0.8. Para la bomba a la vez que damos la primera dosis oral (poner c/8h y luego, si se puede, pasar a c/12h por comodidad del niño)

Bibliografía:

1.Guía clínica de manejo de opioides potentes para el dolor por cáncer en pacientes con enfermedad terminal (dentro del programa regional extremeño de cuidados paliativos). 2011

2.Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? J Clin Oncol. 1998 Oct;16(10):3216-21

3.Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Aguirre-Jaime A, Pérez-Méndez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. J Pain Symptom Manage. 2009 Jun;37(6):1061-8

4.González-Barboteo J, Porta-Sales J, Sánchez D, Tuca A, Gómez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2008;22(3):200-5

5.Manfredi PL, Borsook D, Chandler SW, Payne R. Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone: clinical observations. Pain. 1997