

# Metadona en el tratamiento del dolor por cáncer: experiencia del Hospital Los Montalvos, Salamanca

C. CENTENO, R. SÁNCHEZ, F. VARA

Centro Regional de Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor. Hospital Los Montalvos. Salamanca

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar la experiencia sobre el uso de la metadona en una Unidad de Cuidados Paliativos.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de las historias clínicas de todos los pacientes oncológicos terminales tratados con metadona tras cambio de opioide, ingresados en el Centro Regional de Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor del Hospital Los Montalvos, Salamanca, entre enero de 2000 y junio de 2002. Los casos detectados se dividieron en dos grupos para su análisis independiente: a) pacientes con dolor neuropático mal controlado; y b) pacientes con neurotoxicidad inducida por opioides (NIO).

**Resultados:** Se encontraron 27 casos de cambio de opioide a metadona, nueve por dolor neuropático mal controlado y 18 por NIO. El cambio de opioide se realizó a lo largo de tres días en 9 casos. En el resto (18 enfermos) se cambió a metadona en un solo día eligiendo la dosis equianalgésica de metadona según la dosis previa del primer opioide. Tras el cambio, la vigilancia atenta de los pacientes permitió ajustar y estabilizar la dosis de metadona en 3-6 días de media. El índice de rotación a metadona en la Unidad fue del 8,5%. En la serie de pacientes con dolor neuropático la mediana de las dosis diarias de metadona en el momento del cambio fue de 24 mg (rango 10-75). Los pacientes continuaron con metadona una mediana de 50 días (rango 28-210). Todos los pacientes experimentaron un importante alivio de su dolor: desde 8/10 antes del cambio a 4/10 con metadona. En la serie de pacientes con NIO, el opioide previo fue morfina en 12 enfermos y fentanilo transdérmico en 6 casos. Las dosis medias previas expresadas en dosis equivalente de morfina oral diaria fueron 180 mg/día (rango 60-974). La dosis inicial (mediana) de metadona fue 20 mg (15-75). Con el cambio se resolvió el cuadro de NIO en 14 enfermos. En todos los pacientes la intensidad media de dolor descendió o se mantuvo igual que con el analgésico previo.

**Conclusión:** Debería considerarse la posibilidad de realizar un cambio de opioide en pacientes en los que no se alcanza un equilibrio favorable entre analgesia y efectos indeseables. El cambio a la metadona es una alternativa que ha resultado eficaz en casos en los que existía un claro componente neuropático o síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides, en pacientes hospitalizados en una Unidad de Cuidados Paliativos.

Los equipos de Cuidados Paliativos deberían ir desarrollando una prudente experiencia con el cambio de tipo de opioide y particularmente con el uso de metadona.

*Med Pal 2004; Vol. 11, pp. 157-163*

### PALABRAS CLAVE:

Cuidados Paliativos. Metadona. Rotación opioide. Dolor neuropático. Neurotoxicidad opioide.

## ABSTRACT

**Objective:** To show the experience in the use of methadone in a Palliative Care Unit.

**Material and methods:** The study was carried out by means of a descriptive retrospective analysis of the medical records of terminally ill oncological patients who had been treated at the Regional Center of Palliative Care and Pain Treatment in the Hospital Los Montalvos, in the city of Salamanca, between January 2000 and June 2002. The records of the patients who had been treated with methadone after a change of opioid were selected for the study and were divided into two groups for an independent analysis: a) patients with neuropathic pain without good control; and b) patients with neurotoxicity induced by opioids (NIO).

**Results:** 27 cases of change of opioid to methadone were found: 9 because neuropathic pain not properly controlled, and 18 instances of neurotoxicity induced by opioids. The change of opioid had been performed over three days in 9 of the cases. In 18 patients the change to methadone was carried out in 1 day choosing the equianalgesic dose of methadone with the previous opioid. The rotation index to methadone in our Palliative Care Unit was 8.5%. After the change, close attention to the patients allowed for a suitable adjustment and stabilization of the methadone dose over an average of 3 to 6 days. For the patients with neuropathic pain, the median of the daily dose of methadone at the time of the change was 24 mg (range 10-75). The patients continued with methadone for a median of 50 days (range 28-210). All the patients underwent a considerable pain relief pain: from 8/10 in verbal numerical scale before the change to 4/10 after the change. In NIO patients, morphine was the opioid for 12 of them and transdermic fentanyl was the one for the other 6. The median of the previous doses expressed as daily oral morphine-equivalent doses were 180 mg/day (range 60-974). The initial dose of methadone (median) was 20 mg/day (range 15-75). The change allowed for the disappearance of the NIO in 14 of the patients. For all the patients, the median intensity of pain was lower or remained the same as with the previous analgesic.

**Conclusion:** The possibility of switch to methadone when the pain of a cancer patient cannot be suitably controlled with other opioids should be considered, especially in the cases in which there is a clear neuropathic component or syndrome of toxicity induced by opioids.

Palliative Care teams should cautiously begin developing experience regarding the change of opioid, and particularly in the use of methadone.

### KEY WORDS:

Palliative Care. Methadone. Opioid rotation. Neuropathic pain. Opioid neurotoxicity.

## INTRODUCCIÓN

La metadona es un opioide sintético desarrollado hace unos 40 años. Presenta una serie de ventajas potenciales que incluyen bajo coste, falta de metabolitos activos conocidos que se acumulen en insuficiencia renal (1), una vida media larga, alta liposolubilidad, y una excelente absorción por vía oral y rectal. Otra mejora de la metadona es que además de ser un potente agonista mu opioide, responsable principal de la respuesta analgésica, se comporta como antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Los aminoácidos excitadores como el NMDA se han relacionado con el desarrollo de dolor neuropático y la tolerancia opioide (2,3). Además la metadona presenta también actividad en el receptor opioide delta y posiblemente evita la recaptación de monoaminas en el tronco cerebral (5-hidroxitriptamina y noradrenalina que actúan a nivel de los tractos descendentes de la sustancia gris periacueductal), produciendo un efecto similar a los antidepressivos tricíclicos (4).

La metadona tiene el inconveniente de presentar una farmacocinética impredecible con gran variabilidad interindividual y, cuando se administra de manera reiterada, también dentro del mismo sujeto. Su biodisponibilidad oral está en torno al 80% (41-99% según publicaciones). Tras alcanzar la circulación general tiene una fase de distribución rápida (vida media 2-3 h) seguida de una fase de eliminación lenta (15-60 h) (5). A diferencia de la morfina, la metadona es metabolizada por el citocromo p-450 lo que supone gran cantidad de interacciones medicamentosas (antidepressivos tricíclicos, antirretrovirales, ISRS, antiepilépticos, neurolépticos, benzodiacepinas, etc.) (6). Por estos motivos, entre otros, y por su estigmatización como opioide de riesgo hace años, se ha utilizado tradicionalmente menos en el tratamiento del dolor por cáncer (7-9).

Un ensayo reciente comparó metadona frente a morfina en primera línea de analgesia (10). Según este trabajo la metadona no aporta mayor eficacia analgésica ni mejor tolerabilidad que la morfina, valorando estos efectos a las cuatro semanas de iniciar el tratamiento opioide. Sin embargo la metadona sí ha demostrado utilidad en el tratamiento del dolor por cáncer como segunda línea de tratamiento tras sustitución o cambio del opioide previo (11). La rotación de opioide, como se denominó inicialmente, resulta especialmente ventajosa en los casos en los que hay un desbalance negativo entre eficacia analgésica y toxicidad (12), es decir, con dolor mal controlado o ante efectos indeseables.

El cambio o sustitución de un opioide a otro presenta el problema de conocer previamente cuál es la dosis equianalagésica de ambos. En el ensayo clínico inicial que comparó la potencia analgésica de morfina y metadona (13) se apuntaba como potencia equianalagésica la relación 1:1. Trabajos más recientes sobre rotación de opioides demuestran que se necesitan dosis de metadona inferiores a las de otros opioides y que la razón equianalagésica depende, en gran medida, de la exposición previa a otros opioides (14-18). Esta mayor potencia de la metadona al cambiar desde otro opioide se ha denominado tolerancia cruzada incompleta y se ha relacionado con tres mecanismos: la metadona estimula los receptores opioides de una forma más efectiva que otros agonistas; la metadona no produce en su metabolismo antagonistas excitadores que sí están presentes en otros opioides; tiene acción analgésica especial (efecto opioide propio y efecto no opioide) y por ello controla el dolor que

no responde a otros agonistas mu como fentanilo, hidromorfina y oxycodona.

En la práctica clínica existen diferentes procedimientos experimentados para introducir metadona después de haber utilizado otros opioides y soslayar el problema de la equianalgesia variable. En la Unidad de Cuidados Paliativos de Edmonton, Canadá, se desarrolló un primer procedimiento de rotación (19,20). La dosis final de metadona en este centro se calcula según un ratio fijo metadona:morfina de 10:1 y se administra siempre en tres tomas a intervalos fijos de 8 horas, permitiendo dosis de rescate si se precisa. Se considera una reducción de dosis del 25-30% por tolerancia cruzada incompleta. El cambio se realiza secuencialmente a lo largo de tres días, en los que la dosis de metadona se va incrementando un tercio cada día mientras se va retirando la morfina también paulatinamente. Este *cambio lento* permite ir ajustando la dosis según la respuesta analgésica o la aparición de efectos indeseables.

Otros trabajos se han realizado en países donde los pacientes presentan, por lo general, dosis más bajas de exposición previa a opioides que en Canadá. Ripamonti y cols. (18) encontraron experimentalmente diferentes ratios equianalagésicos según la dosis previa de morfina que se estuviera empleando. Estos autores italianos documentaron medias equianalagésicas de 3,7:1 en pacientes con dosis < 90 mg de morfina/día, 7,75:1 en los que recibían dosis de 90 a 300 mg/día y 12,25:1 cuando la dosis diaria previa de morfina fue > 300 mg. Con este procedimiento se puede desarrollar un *cambio rápido* de un opioide a otro se puede realizar de forma relativamente segura en un solo día. Otros autores han propuesto modos diferentes de realizar la rotación opioide (21,22).

Mantener un enfermo con régimen de metadona, en su casa o en el hospital, no entraña más dificultad que con cualquier otro opioide ya que los efectos secundarios con metadona son similares a otros opioides y también, en general, las pautas de ajustes de dosis. Sin embargo, la rotación opioide tradicionalmente se había venido aconsejado restringirla a un régimen de hospitalización que permitiera la observación atenta del enfermo en los primeros días del cambio (23). Estudios recientes aportan experiencia de cambios a metadona en pacientes ambulatorios (8,12,24,25). En cualquier caso, más que un entorno u otro, es siempre aconsejable que la rotación se realice por profesionales que hayan desarrollado de modo prudente una experiencia en el cambio de un opioide a otro.

El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia del Centro Regional de Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor del Hospital Los Montalvos, Salamanca, con el uso de metadona en dolor por cáncer, en los dos primeros años y medio de funcionamiento de su Unidad de Cuidados Paliativos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo las historias clínicas de todos los pacientes oncológicos terminales tratados con metadona tras cambio de opioide y que estuvieron ingresados en el Centro Regional de Cuidados Paliativos y Tratamiento del Dolor del Hospital Los Montalvos, Salamanca, entre enero de 2000 y junio de 2002. Los casos detectados se dividieron en dos grupos para su análisis

independiente: a) pacientes con dolor neuropático mal controlado y/o toxicidad; y b) pacientes con dolor de mecanismo no predominantemente neuropático mal controlado y/o neurotoxicidad inducida por opioides. Se consideró neurotoxicidad sólo en el caso de que fuera dosis limitante (p. ej. sedación severa, alucinaciones, fallo cognitivo, hiperalgesia o alodinia) y la situación aconsejara no incrementar el opioide previo. Se excluyeron los pacientes que fallecieron en las días siguientes al cambio de opioide sin poder realizarse una valoración de su efecto.

En una ficha preparada al efecto se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, indicación del cambio de opioide, método de sustitución utilizado (1, 2 ó 3 días), opioide previo utilizado y dosis previa, dosis inicial de metadona, dosis de estabilización de metadona (tres días con la misma dosis pautada sin cambios y menos de tres rescates al día), vía de administración, pauta horaria, control del dolor según Escala Verbal Numérica (EVN) antes y después del cambio, efectos secundarios durante el cambio y la evaluación del beneficio global de la rotación por parte del investigador (0-3: ningún beneficio, máximo beneficio) de acuerdo con la evolución del paciente y los datos reflejados en la historia clínica. Con el fin de poder comparar resultados se calcularon las dosis de opioide previo como dosis equivalentes de morfina oral diaria (considerando morfina subcutánea 2,5 veces más potente que morfina oral y 25 µg/h de fentanilo en parche transdérmico equivalentes a 60 mg de morfina oral diaria).

Al comienzo de trabajo de nuestra Unidad se realizaba el cambio de opioide *lento* siguiendo las pautas del grupo de Edmonton de acuerdo con la experiencia adquirida con ese grupo. Posteriormente, al desarrollar experiencia propia, hemos seguido fundamentalmente el cambio de opioide *rápido* siguiendo las dosis equianalgésicas de Ripamonti y cols. (Tabla I). Esporádicamente se realizan *cambios lentos* en pacientes con exposición previa a dosis muy altas de opioide. En cualquier caso la dosis de metadona resultante se administra siempre cada 8 ó 12 horas. Cuando el cambio se realiza desde fentanilo transdérmico no se administra la primera dosis de metadona hasta pasado un intervalo de 10-15 horas. Para el dolor episódico se permite como medicación de rescate la administración del 10% de la dosis total diaria.

## RESULTADOS

En los 30 meses revisados se registraron en la Unidad de Cuidados Paliativos 357 ingresos diferentes. Se encontraron 27 casos de cambio de opioide a metadona, nueve de dolor neuropático mal controlado y 18 por neurotoxicidad inducida por opioides. El índice de rotación a metadona en la Unidad fue del 8,5%, estimando un 10% de reingresos.

La rotación se realizó de modo *lento* en 9 casos siguiendo las pautas del grupo de Edmonton a lo largo de tres días. En los casos restantes la sustitución se hizo de modo *rápido* ya descrito.

### ROTACIÓN OPIOIDE POR DOLOR NEUROPÁTICO

Nueve pacientes con dolor neuropático no controlado y que previamente estaban en tratamiento con otros opioides, fueron cambiados a metadona. Los datos principales se presentan en la tabla II. Fueron cinco mujeres y cuatro varones, con edad media de 64 años (rango 32-79).

Cinco pacientes presentaban dolor pélvico con probable afectación del plexo presacro por adenocarcinoma de recto (2), canal anal (2), o vulva (1). Dos enfermas presentaban dolor por compresión medular o radicular por metástasis óseas de neo de mama. Un paciente presentaba dolor neurálgico por carcinoma epidermoide de amígdala, y el último dolor celíaco por extensión local de carcinoma de páncreas. La intensidad de dolor medida en EVN fue de 8 (mediana). Casi todos los pacientes tenían dolor superior a 6/10, dos pacientes refirieron su dolor como el más intenso posible.

Tres pacientes estaban tratados con parches de fentanilo transdérmico y seis con morfina. Las dosis equivalente de morfina oral en el grupo (mediana) fue 180 mg (rango 60-1217). Según dosis previas: un paciente estaba con menos de 90 mg/día, cuatro con dosis 90-300 mg/día y cuatro con dosis diaria > 300 mg.

Se practicó rotación en tres días en tres pacientes: uno de los tres enfermos tenía dosis de 974 mg/día de morfina oral, otros dos menos de 350. En el resto de los pacientes (6 casos) se realizó rotación en un sólo día: las dosis previas se situaban entre 60 y 450 mg de equivalente de morfina oral/día.

TABLA I

#### TABLAS EQUIANALGÉSICAS MORFINA/METADONA SEGÚN EXPOSICIÓN PREVIA A MORFINA (\*)

Morfina	Razón	Metadona
<i>Rango de dosis del opioide previo (expresada como dosis equivalente de morfina oral diaria)</i>	<i>Equivalencia analgésica</i>	<i>Dosis equivalente diaria de metadona (pautar un tercio cada 8 horas)</i>
30-90 mg de morfina oral/día	4 mg de morfina: 1 mg de metadona	Metadona 7,5-22 mg/día
90-300 mg de morfina oral/día	8 mg de morfina: 1 mg de metadona	Metadona 11-37 mg/día
Más de 300 mg de morfina oral/día	12 mg de morfina: 1 mg de metadona	Metadona 25 mg/día en adelante

(\*) Ver: Ripamonti C y cols. J Clin Oncol 1998; 16: 3216-21.

**TABLA II**  
**USO DE METADONA TRAS CAMBIO DE OPIOIDE POR DOLOR NEUROPÁTICO MAL CONTROLADO**

Paciente		Antes del cambio				Cambio a Metadona			Periodo después del cambio			
Nº	Tumor	Síndrome neuropático	Opioide previo, dosis diaria	Dosis equivalente de morfina oral <sup>1</sup>	Dolor (EVN <sup>2</sup> )	Tipo de cambio	Metadona, dosis estable diaria	Dolor (EVN <sup>2</sup> )	% mejoría <sup>3</sup>	Días con metadona	Metadona, dosis diaria	Situación al fin del estudio
1	Mama	Compresión medular	Fentanilo 50 TTS	120	8	Rápido	30	4	50	210	30	Continua
2	Ano	Dolor perineal	Morfina, 320 mg v.o.	320	8	Rápido	120	4	50	180	60	Exitus
3	Recto	Plexopatía lumbosacra	Fentanilo, 50 TTS	120	10	Rápido	22,5	4	60	180	7,5	Exitus
4	Recto	Plexopatía lumbosacra	Morfina, 48 mg, s.c.	120	8	Rápido	30	6	25	107	30	Toxicidad en últimos días
5	Páncreas	Dolor retro-peritoneal	Morfina 320, p.o.	320	6	Lento	30	4	33	50	45	Exitus
6	Cabeza y cuello	Neuralgia del trigémino	Morfina 72, s.c.	180	4	Lento	35	2	50	35	35	Exitus
7	Mama	Compresión medular	Morfina 450, p.o.	450	10	Rápido	54	4	60	31	30	Exitus
8	Vulva	Dolor perineal	Fentanilo, 25 mg TTS	60	6	Rápido	15	2	66	28	15	Exitus
9	Ano	Plexopatía sacra	Morfina 487 mg, s.c.	1217	6	Lento	60	4	33	28	30	Toxicidad en últimos días
<i>Mediana</i>					180	8		30	4	50	50	30

(1) Dosis equivalente de morfina oral diaria. Se han usado las siguientes equivalencias: 1 mg morfina s.c. equivale a 2,5 mg morfina v.o.; un parche de fentanilo de 25 mcg/h equivale a 60 mg morfina v.o./día. (2) EVN: dolor evaluado con escala verbal numérica. (3) El porcentaje de mejoría se calculó del siguiente modo:  $[1 - (VNE \text{ inicial} / VNE \text{ final})] \times 100$ .

Las ratios equianalgésicas iniciales entre morfina oral y metadona oscilaron entre 5,3:1 y 13,3:1 según las dosis previas (Fig. 1), con medias por grupos de dosis de morfina oral en mg/día: 4 en < 90, 7,4 en 90-300 y 10,4 en > 300. Con dosis de metadona estabilizada la ratio equianalgésica obtenida amplió su horquilla a 2,7-16,2 pero con medias por grupo menores (4; 4,15; 9,47 respectivamente).

A pesar de hacer la sustitución en la mayoría de los casos en un solo día, fueron necesarios casi 7 días de media (rango 1-13 y mediana 5) para alcanzar con la metadona la dosis de estabilización. Esto ocurrió así en los tres casos de rotación secuencial como en los que se hizo en un solo día.

La media de las dosis diarias de metadona al inicio de la rotación fue 31,6 mg (rango 10-75) con mediana 24 mg. Con dosis estabilizada mediana, 30 mg (rango 15-20). Las dosis finales de metadona para la serie fueron también de 30 mg, mediana (rango 7,5-60). Sólo en un paciente fue preciso aumentar las dosis de metadona de 30 a 45 mg al

final del tratamiento. En tres pacientes fue posible mantener la dosis sin incrementos y en 5 las dosis al final del periodo de observación fueron menores que las dosis de estabilización inicial.

Los pacientes continuaron con metadona para control de su cuadro doloroso una mediana de 50 días (rango 28-210), en cinco casos hasta el *exitus*, una enferma continuaba en tratamiento en el momento del cierre del estudio y otro caso fue perdido en el seguimiento tras 60 días de tratamiento. Un solo paciente fue cambiado de opioide por presentar síntomas de neurotoxicidad.

Se valoró el alivio del dolor al alcanzar la dosis de estabilización. Todos los pacientes experimentaron un importante alivio de su dolor: desde un EVN de dolor (mediana) antes del cambio de 8/10 a 4/10, y con un porcentaje de mejoría calculado sobre el nivel de dolor previo del 50% (rango 25-66%). El beneficio global del cambio de opioide evaluado por el investigador, en escala de 4 ítems, fue: gran

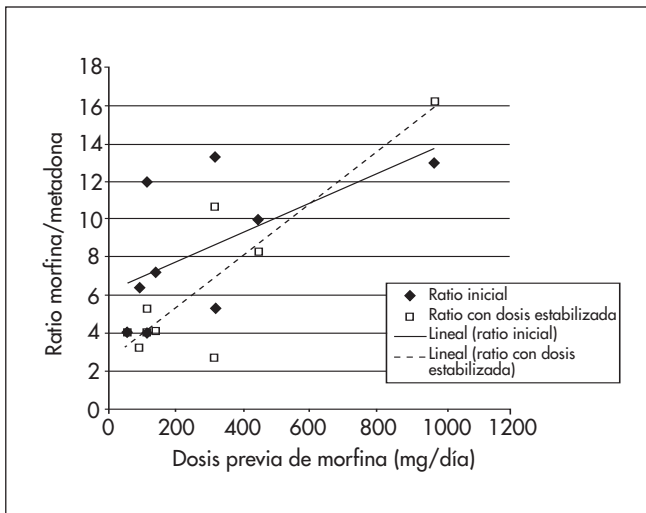


Fig. 1. Rotación por dolor neuropático: dosis equianalgésica morfina/ metadona inicial y tras estabilización.

beneficio en 7 casos, importante 1 paciente, moderado beneficio 1 paciente.

**ROTACIÓN OPIOIDE A METADONA POR NEUROTOXICIDAD INDUCIDA POR OPIOIDES (NIO)**

Durante el periodo del estudio se han tratado 18 pacientes por neurotoxicidad inducida por opioides (NIO) realizando rotación a metadona (Tabla III), de los cuales 12 eran varones y 6 mujeres, con una edad media de 64 años (32-76). Todos ellos presentaban estadios avanzados de neoplasias de ano (1), esófago (3), hematológica (1), gástrico (1), páncreas (2), próstata (3), cervix (1), vesical (2), mama (1), pulmón (1) y de glioblastoma.

El opioide previo fue morfina (12 casos) o fentanilo transdérmico (6 casos). Las dosis equivalentes de morfina oral diaria (mediana) 180 mg/día (60-974). En 5 de los pacientes la dosis equivalente de morfina fue superior a 300 mg. Se realizó rotación de opioide en 1 día (12 casos) o en 3 días (6 casos).

**TABLA III**  
**ROTACIÓN OPIOIDE POR SÍNTOMAS DE NEUROTOXICIDAD (NIO)**

Paciente		Antes del cambio			Cambio a metadona				Tiempo tras el cambio				
Nº	Tipo de tumor	Opioide previo, dosis diaria	Dosis equivalente de morfina oral <sup>1</sup>	Dolor (EVN <sup>2</sup> )	Tipo de cambio (días)	Metadona, dosis inicial	Metadona, dosis estabilizada	Control de NIO	Días hasta control NIO	Dolor (EVN <sup>2</sup> )	Días de seguimiento	Causa del fin de tratamiento	Beneficio valorado por investigador
1	Ano	Morfina	974	4	3	75	60	SÍ	4	2	28	Últimos días	Máximo
2	Leucemia MC	Fentanilo	300	0	1	15	15	SÍ	3	0	5	Exitus	Importante
3	Gástrico	Morfina	60	4	1	15	15	SÍ	3	4	20	Exitus	Importante
4	Esófago	Morfina	60	8	1	15	15	SÍ	7	4	15	Exitus	Importante
5	Páncreas	Fentanilo	480	8	3	60	60	SÍ	2	4	55	Toxicidad	Máximo
6	Páncreas	Morfina	320	6	3	24	30	SÍ	15	4	50	Exitus	Moderado
7	Próstata	Morfina	240	8	3	15	30	SÍ	5	4	9	Exitus	Máximo
8	Próstata	Morfina	120	4	1	20	16	SÍ	3	0	23	Exitus	Máximo
9	Próstata	Morfina	80	6	1	15	15	SÍ	8	0	60	Toxicidad	Máximo
10	Cervix	Fentanilo	200	6	1	24	24	SÍ	2	4	35	Últimos días	Máximo
11	Vesical	Morfina	140	6	1	18	18	SÍ	4	4	13	Continua	Importante
12	Esófago	Fentanilo	120	6	1	15	15	SÍ	5	4	25	Últimos días	Importante
13	Vesical	Morfina	180	10	1	15	30	SÍ	3	6		Continua	Importante
14	Mama	Fentanilo	580	8	3	45	20	SÍ	2	6	23	Toxicidad	Importante
15	Glioblastoma	Morfina	120	6	3	24	18	NO	-	0	110	No dolor	Ninguno
16	Pulmón	Morfina	132	6	1	30	30	NO	-	6	4	Exitus	Ninguno
17	Pulmón	Morfina	180	0	1	22,5	22,5	NO	-	0	1	Toxicidad	Ninguno
18	Pulmón	Fentanilo	280	6	1	20	4	NO	-	4	13	Mal control	Ninguno
<b>Mediana</b>		-	80	6	-	20	19	-	3,5	4	23	-	-

(1) Dosis equivalente de morfina oral diaria. Se han usado las siguientes equivalencias: 1 mg morfina s.c. equivale a 2,5 mg morfina v.o.; un parche de fentanilo de 25 mcg/h equivale a 60 mg morfina v.o./día. (2) EVN: dolor evaluado con escala verbal numérica

La dosis inicial (mediana) de metadona fue 20 mg (15-75). La dosis estabilizada 19 mg (4-60).

No se consiguió control de NIO en 4 enfermos de los 18. En un caso se suspendió metadona por depresión respiratoria, otro paciente se deterioró rápidamente al cuarto día del cambio. En otro no se obtuvo beneficio tras 13 días con metadona y se suspendió después de ir reduciendo dosis hasta estar con 4 mg/día. El último caso corresponde al paciente con glioblastoma que no recuperó la capacidad de comunicación. En el resto el tiempo medio hasta control de la NIO fue de 3,5 días.

Se valoró el control del dolor observándose que en la totalidad de los casos la intensidad medida en Escala Verbal Numérica (EVA) descendió o se mantuvo igual con respecto al analgésico previo. Los 2 casos sin mejoría analgésica se encuentran entre los que no se controló la neurotoxicidad. Globalmente se pasó de una EVN antes del cambio de 6 (mediana) a una con dosis con control de NIO de 4/10.

La causa del cese del tratamiento con metadona fue el *exitus* o la situación de últimas horas en 10 enfermos y la toxicidad en 4 pacientes. El resto siguió como media 23 días: hubo un caso de exacerbación del dolor al cabo de tiempo; en otro se suspendió por ceder el dolor tras 110 días de tratamiento; en uno se perdió la evolución tras ser alta a domicilio y el último continuaba en tratamiento en el día del cierre del estudio.

Las ratios morfina/metadona iniciales más altas (Fig. 2) se correspondieron generalmente a las mayores dosis de opioide previo, coincidiendo los más bajos con las menores dosis de partida. Las ratios equianalgésicas iniciales entre morfina oral y metadona oscilaron entre 4:1 y 20:1 según las dosis previas, con medias por grupos de dosis de morfina oral en mg/día: 4,4 en < 90; 9 en 90-300 y 13,3 en > 300. Con dosis de metadona estabilizada la ratio equianalgésica obtenida amplió su horquilla a 4-29 con medias por grupos: 4; 7,1 y 16,7 respectivamente (descartando el caso extremo con ratio 70:1). De los 6 pacientes con fentanilo previo tan sólo en 2 hubo que corregir la dosis de metadona administrada para conseguir control de la NIO, y en ambos a la baja de forma considerable (ratio 12,9:1 → 29:1 y 14:1 → 70:1).

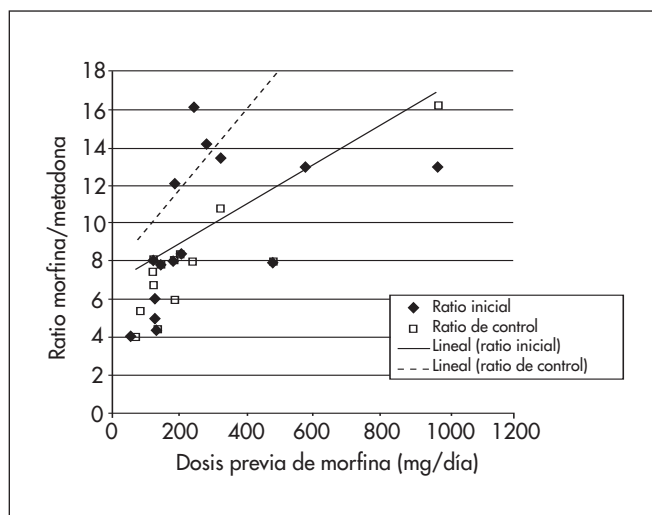


Fig. 2. Rotación por neurotoxicidad: dosis equianalgésica morfina/metadona inicial y tras estabilización.

## DISCUSIÓN

El índice de rotaciones a metadona de nuestra Unidad resulta apropiado para un centro al que son referidos pacientes complejos. Será particularmente interesante estudiar cómo varía en un futuro en función de la aparición de nuevos opioides en nuestro mercado. El procedimiento de rotación rápida que ahora utilizamos casi siempre en la Unidad ha simplificado la práctica de cambio de opioide. Su empleo muestra la capacidad de incorporar otras experiencias clínicas novedosas en nuestro equipo.

En nuestro estudio retrospectivo el cambio a metadona tanto por neurotoxicidad como por dolor neuropático mal controlado, resultó beneficioso para la gran mayoría de los pacientes en los que se practicó. En el caso de NIO el beneficio consiste principalmente en la solución de la toxicidad pero también se aprecia mejoría en el nivel de analgesia del enfermo. En el grupo de dolor neuropático el beneficio consiste en un alivio del nivel medio de dolor del 50%. Este beneficio del cambio de opioide se aprecia en ocasiones desde el primer día pero por lo general se requieren varios días con metadona para observar el máximo beneficio y ajustar las dosis de metadona (4 días en NIO, 7 en dolor neuropático).

Los resultados resultan más alentadores en el caso de cambio por dolor neuropático. El cambio en pacientes con neurotoxicidad se realiza en circunstancias de mayor deterioro clínico (a veces en situación de dolor-confusión) y posiblemente también con enfermedad más avanzada. A pesar de ello 14 de 18 pacientes mejoraron su NIO al cambiar a metadona. En los casos de NIO previa es posible que desarrollen más fácilmente nuevos episodios de NIO con el nuevo opioide, a veces se presenta como *delirium* en situación de últimos días. En estos casos es fácil que se pierda la vía oral y haya que cambiar de opioide. No es infrecuente que en situación de últimos días sea posible suspender la metadona manteniéndose un buen control analgésico. La capacidad de acumulación de metadona en el tejido graso permite que se libere el opioide desde este reservorio natural sin necesitar nuevos aportes. En situaciones más prolongadas la metadona vía subcutánea puede ser también una alternativa válida (26).

Nuestro trabajo coincide con las observaciones previas de otros autores que indicaron que las dosis equianalgésicas morfina:metadona son variables y dependientes de la dosis previa del otro opioide. Los ratios calculados tras estabilización de la dosis en nuestra serie se acercan a los descritos por Ripamonti y cols., tanto si se utilizaron para calcular la dosis como si se trataba de una rotación lenta con ratio fijo de 10:1. En la serie de dolor neuropático, en la mayoría de los enfermos hubo de incrementar las dosis de metadona pautadas en los primeros días por insuficiente control analgésico. Con el tratamiento prolongado es frecuente verse obligado a ajustar la dosis a la baja por presentarse somnolencia excesiva casi siempre. Este hecho - dosis finales menores que las dosis de estabilización-, que se ha comprobado mejor en la serie de dolor neuropático en la que se prolongó más en el tiempo el tratamiento con metadona podría deberse a un fenómeno de "de-sensibilización" neuronal o "contratolerancia" con metadona. Nuestra práctica en estos casos también es reducir un tercio de dosis total y cambiar a pauta cada 12 horas o incluso cada 24 horas.

## CONCLUSIÓN

En pacientes oncológicos gravemente enfermos, con mal control del dolor, hospitalizados y con neurotoxicidad, la rotación a metadona resultó una práctica útil que resolvió el problema previo y mejoró el nivel de analgesia de los pacientes. La mayor parte de los pacientes siguió el nuevo tratamiento con metadona sin incidencias significativas. Nuestra revisión de la serie de casos en los que sustituyó el opioide por dolor neuropático sugiere la eficacia del empleo continuado de metadona. Deberían realizarse ensayos randomizados concluyentes para estas situaciones tan delicadas.

La rotación a metadona requiere evaluación y ajuste de dosis en los primeros días de uso. Este cambio conviene que sea realizado con prudencia y en régimen que permita la observación del paciente y el ajuste del tratamiento a lo largo de 3-6 días.

Se debería considerar la posibilidad de rotar a metadona en un enfermo con cáncer cuando no pueda ser controlado

adecuadamente con otros opioides, particularmente en los casos en que exista un claro componente neuropático o un síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides. Los equipos específicos Cuidados Paliativos deberían procurar ir desarrollando una prudente experiencia en el uso de metadona que permita manejar con eficacia los casos más complejos.

### CORRESPONDENCIA:

Carlos Centeno  
Unidad de Cuidados Paliativos  
Hospital Los Montalvos  
37192 Los Montalvos, Salamanca  
Tel.: 923 330 163  
Fax.: 923 330 165  
e-mail: c.centeno@wanadoo.es

## Bibliografía

- Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain* 1993; 52: 137-47.
- Hewitt DJ. The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 2000; 16 (Supl. 2): S73-S79.
- Elliott K, Minami N, Kolesnikov Y, et al. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the mu-opioid morphine but not to the kappa opioids. *Pain* 1994; 56: 69-75.
- Vara FJ, García EJ, Garzón N, Centeno C. El uso de metadona en el tratamiento del dolor del enfermo terminal. Libro de Abstract del V Congreso de la Sociedad Española de Dolor. p. 118-9.
- Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *Journal of Pain & Symptom Management* 1995; 10 (5): 348-55.
- Davis MP, Wals D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.
- Inturrisi CE. Disposition of narcotics and narcotic antagonists. *Ann NY Acad Sci* 1976; 281: 273-88.
- Nilsson MI, Meresaar U, Anggard E. Clinical pharmacokinetics of methadone. *ACTA Anaesth Scand* 1982 (Supl. 74): 66-9.
- Sawe J, Hansen J, Ginman C, Hartvig P, Jakobsson PA, Nilsson MI, et al. Patient-controlled dose regimen of methadone for chronic cancer pain. *Br Med J* 1981; 282: 771-3.
- Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 185-92.
- Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic pain versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 120-5.
- Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, 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.
- Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 8: 415-26.
- Galer BS, Coyle N, Pasternak GW, Portenoy RK. Individual variability in the response to different opioids: report of five cases. *Pain* 1992; 49: 87-91.
- MacDonald N, Der L, Allan S, et al. Opioid hyperexcitability: the application of alternate therapy. *Pain* 1993; 53: 353-5.
- Sweeney N, Denson D. Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other non-opioid receptor agonist analgesics. *Cancer* 1993; 72: 2266-72.
- Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serreta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients follow up at home. *Journal of Clinical Oncology* 1998; 16 (11): 3656-61.
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastrì 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; 16: 3216-21.
- Bruera E, Neumann C. Role of methadone in the management of pain in cancer patients. *Oncology (huntingt)* 1999; 13 (9): 1275-82.
- Bruera E, Pereira J, Watanabe 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.
- Morlet JS, Makin MK. Letter to the editor. *Pain* 1997; 70: 109-15.
- 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.
- Cancer Pain Relief. World Health Organization, Geneva 1986.
- Bruera E, Rico MA, Bertolino M, Moyano J, Allende S, Wenk R, et al. A perspective, open study of oral methadone in the treatment of cancer pain in Latin America. Proceedings of the 9<sup>th</sup> World Congress on Pain, 1999.
- Bruera E, Neumann C, Hanson J. Opioid rotation (OR) to oral methadone (ME) in patients (PTS) with cancer pain: a multicenter study. 9<sup>th</sup> World Congress on Pain, 1999. p. 323.
- Centeno C. Subcutaneous methadone: a valid alternative in the treatment of cancer pain. Abstracts of the 8<sup>th</sup> Congress of the European Association for Palliative Care, The Hague, The Netherlands, 2003, April 2-5-2003: 93.