

Circulares en Español

Si desea suscribirse, hágalo desde la página principal
Si desea publicitar actividades relacionadas con Cuidados Paliativos, por favor envíe
la información a: alcp.administración@gmail.com

Publicación Bimensual en español

Ediciones anteriores disponibles [aquí](#)

Para cambiar su dirección de correo-e comuníquelo a: alcp.adminstracion@gmail.com

Si desea dejar de recibir esta suscripción hágalo saber a alcp.adminstracion@gmail.com

Contacto

Lic. Carolina Monti

Dirección: Belgrano 141, (2900) San Nicolás, Argentina

Tel/Fax: 54 3461 43-3351

Correo E: alcp.administración@gmail.com

EQUIPO EDITORIAL.

Editor General: Dr. Roberto Wenk (Argentina)

Coordinación: Lic. Ana Carolina Monti (Argentina)

-
- [Nueva Circular](#)
 - [Circulares anteriores](#)
-

Circular N° 35

Noviembre 2007

CONTENIDO

Artículo regional: *Metadona: analgésico esencial en el manejo del dolor por cáncer. Propuesta de opioide de primera elección.*

Artículo internacional: *Diagnóstico de la depresión en CP.*

ARTÍCULO REGIONAL

Metadona: analgésico esencial en el manejo del dolor por cáncer. Propuesta de opioide de primera elección.

Autor: Dr. Guillermo P. Mammana.

Programa Argentino de Medicina Paliativa-Fundación FEMEBA.

Unidad de Cuidados Paliativos Hospital E. Tornú, Buenos Aires, Argentina.

Contacto: guillermopablom@yahoo.com.ar

Los analgésicos opioides son las drogas principales para el manejo del dolor por cáncer que presentará más del 80 % de los pacientes con enfermedad avanzada. A pesar de que no existe evidencia de la superioridad de un opioide sobre otro respecto de la eficacia analgésica/toxicidad, la morfina es considerada en las guías de alivio del dolor por cáncer de la OMS el opioide de primera línea por su disponibilidad, menor costo y mayor familiaridad respecto de los demás opioides fuertes.

La metadona es un opioide sintético agonista desarrollado hace más de 50 años y utilizado principalmente en el tratamiento de pacientes adictos a los opioides. Ha demostrado, además, ser un potente analgésico de gran utilidad para el manejo del dolor por cáncer. La metadona – igual que la morfina, el fentanilo y la hidromorfona – es un agonista de los receptores mu y tiene la particularidad de ser además un agonista delta, antagonista del receptor NMDA e

inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, lo que le confiere su elevada eficacia analgésica (acción multireceptor).

También tiene una serie de propiedades farmacocinéticas únicas: excelente biodisponibilidad oral y rectal, elevada potencia analgésica y –a diferencia de la codeína, la morfina, la hidromorfona y la oxicodona– carece de metabolitos activos conocidos. Esto le permite ser administrada con seguridad en pacientes con insuficiencia renal. Por otra parte, puede ser utilizada por vía oral, sublingual, rectal y endovenosa (formulación disponible en algunos países) y cuenta con la ventaja adicional que, en solución o comprimidos, la metadona puede fraccionarse.

Además de las propiedades mencionadas, la comodidad en su administración (3 ó 2 veces por día) es otra ventaja potencial de la metadona – este régimen de administración sólo es posible con opioides con sistemas de liberación prolongada (morfina, oxicodona, fentanilo) prohibitivos en países en desarrollo donde incluso los opioides de liberación inmediata son más caros que la metadona y no accesibles a la gran mayoría de los pacientes que la necesitan.

Un aspecto de particular interés, señalado hace más de una década, es el bajo costo de la metadona cuando se la compara con los otros opioides, característica de especial interés en pacientes que reciben dosis elevadas y en países donde los presupuestos en salud son extremadamente limitados. Un estudio reciente que evaluó la disponibilidad y los costos de los analgésicos opioides en 13 países de Latinoamérica, demostró que la metadona es el opioide fuerte más económico y su aparición en el mercado latinoamericano la transformó en la opción analgésica más accesible en los países donde está disponible. El costo de la metadona es de 1/10 del costo de otros opioides en varios países del mundo y es particularmente atractiva como alternativa a la hidromorfona parenteral y a los opioides de liberación prolongada como morfina, fentanilo u oxicodona.

Se ha calculado que el costo de 30 días de tratamiento con 180mg/d de morfina de liberación prolongada es de 116-173 USD. El costo de dosis equianalgésicas de otros opioides son: fentanilo transdérmico 331 USD, oxicodona de liberación prolongada 350 USD; mientras que para la metadona es de 11 USD.

En Argentina los opioides son comparativamente más caros que en varios países desarrollados. Si consideramos el precio al público de las formulaciones de fabricación industrial (seleccionando las presentaciones disponibles más económicas de los distintos laboratorios), 1 gramo de morfina y oxicodona *de acción inmediata* cuestan 28 y 222 USD respectivamente; por otro lado, las formulaciones *de liberación prolongada* de morfina y oxicodona cuestan 48 y 94 USD respectivamente, y el precio de la metadona es de 90 USD el gramo.

Cuando se compara el precio de la metadona con los opioides de liberación prolongada en un tratamiento de treinta días con una dosis equivalente de morfina oral de 180 mg/día (ver Tabla 1), la metadona es aproximadamente (a) 5 veces más económica que la morfina y el fentanilo transdérmico, (b) 7 veces más económica que la oxicodona, (c) 3 veces más económica que la morfina de acción inmediata y (d) 16 veces más barata que la única presentación de oxicodona de acción inmediata disponible.

En Argentina una presentación de fentanilo transdérmico es la formulación más económica entre los opioides de liberación prolongada.

Las formulaciones magistrales de los distintos opioides fuertes están disponibles en este país y tienen un costo aún más reducido cuando se las compara con las preparaciones de la industria farmacéutica.

Si bien 1 gramo de metadona de preparación magistral tiene un costo mayor que el resto de los opioides fuertes de igual formulación (metadona 24 USD, oxicodona 22 USD, y morfina 16 USD), considerando su mayor potencia relativa con los demás opioides mencionados, un tratamiento de 180 mg en equivalentes de morfina oral con metadona durante 30 días, cuesta entre 6 y 7 veces menos que con oxicodona o morfina respectivamente. La metadona de preparación magistral cuesta a su vez, 4 veces menos que la metadona de formulación industrial (Tabla 1).

La metadona es sintética, de fácil fabricación y, paradójicamente debido a su bajo costo en algunos países, no ha sido una droga que atrajera el interés de la industria farmacéutica. Un producto farmacéutico es llamado "fármaco huérfano" cuando a pesar de su validez clínica no es rentable por lo que no es interesante para la industria farmacéutica. Las consecuencias son una insuficiente investigación en profundidad y, sobretodo, la falta de información apropiada para médicos, enfermeras y administradores involucrados en los cuidados paliativos. Este es el caso de la metadona. En los últimos 10 años varios estudios no financiados por la industria farmacéutica han demostrado las cualidades farmacológicas de la metadona en el tratamiento del dolor por cáncer, sin embargo el conocimiento, disponibilidad, y uso clínico generalizado de esta droga es extremadamente limitado a nivel mundial.

A diferencia de otros opioides comercializados por la industria farmacéutica en USA, la metadona no está protegida por la ley de patentes y está disponible como droga genérica por lo que el rédito económico para la industria farmacéutica no justifica una inversión industrial para ensayos clínicos, comercialización y educación profesional.

Existen, además, otros factores que hacen que el uso de la metadona sea más limitado que con otros opioides, especialmente por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas que dificultan su manejo:

- A. su larga e impredecible vida media puede resultar en acumulación y potencial toxicidad retardada,
- B. gran variabilidad interindividual en su farmacocinética y
- C. limitado conocimiento acerca de las potencias relativas con otros opioides, especialmente cuando se realiza rotación de opioides en pacientes tolerantes.

Si bien la metadona está claramente reconocida como un opioide alternativo en la rotación de opioides, tradicionalmente no ha sido considerada un opioide de 1ª línea en el manejo del dolor por cáncer y la principal causa parecería estar relacionada con la falta de familiaridad en su uso como analgésico, temor a que se genere toxicidad por acumulación relacionados con su prolongada vida media, metabolismo potencialmente impredecible o estigma asociado a detoxificación. También es verdad que su utilización como opioide de 2ª o 3ª línea –en casos de rotación de opioides y especialmente en pacientes expuestos a dosis elevadas – puede ser problemática sobre todo para médicos con limitada experiencia en su uso. Teóricamente, la administración y titulación de metadona en un paciente virgen de opioides –conociendo los aspectos farmacocinéticas descriptos permite un margen de seguridad mayor que su utilización luego de la exposición a otros opioides. El verdadero rol de la metadona en el tratamiento del dolor por cáncer permanece relativamente desconocido para la mayoría de los médicos y el personal de enfermería.

En Argentina y posiblemente en varios países de Latinoamérica, la asociación de la metadona con el uso para la detoxificación de adictos a los opioides, no parece ser una barrera importante para su utilización a diferencia de lo que ocurre en USA donde es una de las principales barrera para su prescripción.

La accesibilidad y disponibilidad de la metadona, el adecuado conocimiento de los aspectos farmacocinéticos, la educación, entrenamiento y la familiaridad en su uso tienden a posicionar a la metadona en algunos centros, en un opioide de 1ª línea comparable a la morfina por conocimiento y experiencia. En un centro de destacada experiencia en el manejo del dolor por cáncer, se ha observado un incremento en la prescripción de metadona de 12 veces en un período de tres años.

Un estudio descriptivo retrospectivo realizado en la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital E. Tornú, Programa Argentino de Medicina Paliativa-Fundación FEMEBA analizó las prescripciones en 106 pacientes vírgenes de opioides en un periodo de 6 meses (enero-junio de 2007). 69 pacientes (65 %) iniciaron el tratamiento con opioides del 3º escalón de la OMS: 40 % utilizaron metadona oral, 22 % morfina oral, 2 % oxycodona oral y 1 % fentanilo transdérmico; el resto de los pacientes (35%) iniciaron el tratamiento con opioides débiles.

Mercadante y col. señalan: "La metadona es una droga de indiscutible valor en el tratamiento del dolor por cáncer y un enfoque erróneo en los riesgos de su uso inapropiado por sobre los beneficios no debería comprometer el uso de una relevante alternativa a la morfina en el manejo del dolor por cáncer". Un ensayo controlado de metadona vs. morfina como primera línea para el tratamiento del dolor por cáncer no reveló diferencias significativas en cuanto a la eficacia analgésica y la tolerabilidad entre ambos opioides y, considerando el bajo costo de la metadona, se esperan nuevas investigaciones en este sentido.

El conocimiento de los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de la metadona a través de la educación, la experiencia con su uso y la toma de conciencia respecto de sus ventajas farmacoeconómicas por las autoridades de salud pueden convertirla en un opioide muy atractivo para considerarlo de 1ª elección en el manejo del dolor por cáncer, especialmente en países en desarrollo.

TABLA 1. Costos comparativos de opioides en dólares de un tratamiento en Argentina durante 30 días con una dosis diaria equivalente de 180 mg de morfina oral en diferentes presentaciones y formulaciones (Octubre de 2007).

OPIOIDE	Liberación prolongada	Liberación inmediata	Preparaciones magistrales
Morfina	262 USD	148 USD	85 USD
Oxicodona	340 USD	800 USD	80 USD
Fentanilo	224 USD		
Metadona*		48,6 USD*	13 USD

Relaciones equianalgésicas:

Morfina oral: oxicodona oral = 1,5 : 1

Morfina oral: fentanilo TD : 100:1 (1000 mcg)

Morfina oral: metadona oral= 10:1

USD: dólares estadounidenses

*Farmacocinéticamente comparable a los opioides de liberación prolongada.

Los interesados en obtener las referencias pueden solicitarlas al autor.

Nota del editor.

Un requisito básico para proveer CP es la disponibilidad y accesibilidad de opioides potentes.

Si deseamos una situación de aumento progresivo de accesibilidad al CP, deberíamos explorar y ganar confianza en modelos diferentes de prescripción que ofrecen la misma relación costo/beneficio – o superior.

El uso de medicamentos con la mejor relación costo/beneficio, y la promoción y divulgación de los resultados obtenidos, es una responsabilidad de quienes deseamos lo mas conveniente para los pacientes.

[Volver a Contenido.](#)

ARTÍCULO INTERNACIONAL.

Título original: **Recognizing Depression in Palliative Care Patients.**

Autores: Noorani NH and Montagnini M.

Publicado en Journal of Palliative Medicine, Volume 10, Number 2, 2007.

Título en español: **Diagnóstico de la depresión en Cuidado Paliativo.**

Traducido y resumido por la Dra. Eva Duarte.

Este artículo habla sobre la importancia de detectar y tratar la depresión en pacientes con cáncer terminal en CP, y los retos que representan su diagnóstico clínico, siendo vital diferenciarla de la reacción normal de duelo anticipatorio ante las pérdidas que el paciente sufre conforme la enfermedad avanza.

De un 5 a un 15 por ciento de la población general de pacientes con cáncer, experimentan Depresión Mayor, la incidencia de depresión aumenta con la severidad de la enfermedad, una edad mas joven en el paciente o y el malestar causado por los síntomas de la misma, entre otros muchos factores precipitantes, no es concluyente que la población de sexo femenino presente este problema más frecuentemente. La prevalencia de depresión en el paciente con enfermedad terminal puede llegar hasta un 75%.

El artículo aborda el enfoque diagnóstico.

Existen algunos obstáculos para el diagnóstico y tratamiento apropiado de la depresión en los pacientes que sufren cáncer terminal. Entre ellos se menciona la resistencia del paciente a exteriorizar sus síntomas, el desconocimiento del médico tratante quien ignora como diferenciar el proceso de duelo normal de un trastorno depresivo mayor, y los factores de riesgo mas asociados a depresión.

En cuanto a la valoración diagnóstica, el estándar de oro continúa siendo los criterios diagnósticos del DSM-IV o su homólogo el CIE10; ambos incluyen entre los criterios algunos síntomas somáticos que pueden ser consecuencia de la enfermedad. Algunos autores han sugerido sustituir los síntomas somáticos por otras opciones de alteración cognitivas o síntomas "no somáticos". Pero han encontrado que los resultados al identificar formas severas de depresión no variaban con o sin la medición de los síntomas somáticos.

Así, han surgido otras propuestas para el abordaje, detección y diagnóstico de la depresión, como las entrevistas cortas autoaplicadas, que han probado ser efectivas en el ámbito del CP.

La Escala Hospitalaria HADS para detectar Ansiedad y Depresión en poblaciones de pacientes en general, ha sido utilizada en CP para la valoración de la depresión y la ansiedad. Otros autores demostraron que utilizar una sola pregunta "¿Está usted deprimido?" Presento sensibilidad, especificidad y un valor predictivo de 1.0 cuando se utilizó para detectar depresión entre pacientes con cáncer avanzado en CP. Otras escalas se han utilizado para valorar y medir la depresión con más exactitud, en pacientes crónicamente enfermos. Robinson y Crawford en el 2005 examinaron la validez y aceptabilidad de un algoritmo de cuatro preguntas que incluye preguntas concernientes a (a) el nivel de energía, (b) la anhedonia, (c) los sentimientos depresivos y (d) la agitación o enlentecimiento psicomotor. Este algoritmo mostró validez clínica en pacientes - seguidos por depresión - comparándolo con las otras medidas (DSMIV, CIE-10).

La escala de Evaluación del Estado de Animo (MEQ) desarrollada específicamente para pacientes en CP, tiene poca congruencia con la entrevista estructurada DSM-IV, pero demostró utilidad como factor predictor. También fueron evaluados el Cuestionario de Salud General (GHQ) y la escala autoaplicada de Depresión de Zung en su versión completa y corta (ZSDS), la escala visual análoga y la lista de síntomas de Róterdam. De estas, la que mostró mejores resultados de especificidad fue la Escala de Zung.

Diferenciar la depresión del proceso normal de duelo en el paciente con enfermedad terminal se torna entonces el tercer punto a tratar - no por eso menos importante - después de enfatizar la importancia de identificar la depresión como una entidad comórbida. El duelo, en el paciente terminal, se diferencia de la depresión por su carácter temporal y reactivo a la percepción de la o las pérdidas. El duelo en el paciente con cáncer terminal suele presentarse en forma anticipatoria, temporal, ante la potencial pérdida del rol, las relaciones y la salud, también como una respuesta a la pérdida progresiva del control y la independencia, así como el temor a morir y a abandonar a los seres queridos. Tiende a ser fluctuante: pasa por algunas etapas esperables que pueden presentarse como "oleadas". La depresión por el contrario es más estable e invasivo en su presentación, tiende a ser un trastorno crónico donde persiste el afecto aplanado, la anhedonia y la anergia; reduce la calidad de vida del paciente. Los

pacientes que experimentan duelo suelen preservar su auto imagen, no manifiestan cambios en la percepción de su autoestima, y conservan la habilidad de experimentar placer o de sentirse bien a ratos. Pero esto no sucede en los trastornos depresivos: de allí su importancia de tratarlos adecuadamente.

La Escala para Duelo/Depresión del Paciente con Enfermedad Terminal (TIGDS), es el último instrumento descrito para diferenciar el duelo normal del trastorno depresivo; se está utilizando actualmente y ha demostrado - en comparación con la escala HADS - tener un alto valor discriminativo para detectar duelo vs. depresión.

Reconocer, medir y tratar la depresión - diferenciándola del proceso de duelo normal - en un paciente terminal es imperativo, ya que la falta de tratamiento adecuado no solo afecta su calidad de vida, sino que incide negativamente en la presentación de otros síntomas, y en el nivel y ritmo de la mejoría.

[Volver a Contenido.](#)
