

Metadona oral: indicaciones y uso

L.A. MORENO

Clínica de Tratamiento del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Clínic de Barcelona

Introducción

En la Clínica de Tratamiento del Dolor y en el Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínic de Barcelona, la metadona es utilizada desde hace más de 15 años como opioide de primera elección para el control, por vía oral, del dolor oncológico y no oncológico, asociada a otros fármacos por vía espinal, intraarticular y periférica en analgesia intra y postoperatoria, tal como lo publicaran Galard¹, et al. en 1985.

A nivel mundial, su uso para el tratamiento del dolor se remonta a la Segunda Guerra Mundial, siendo empleada en clínica por primera vez en 1949, con 2 estudios pioneros de Denton y Beecher^{2,3}. En España, su empleo en el tratamiento del dolor no ha sido muy extendido y es más aceptado en los programas de deshabituación a los opioides. Su empleo restringido en el tratamiento del dolor puede ser debido a varios factores, entre ellos:

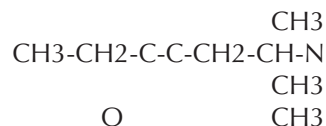
- a) Su bajo precio en el mercado; motivo por el que, probablemente, este fármaco no ha sido promocionado por la industria farmacéutica.
- b) Características farmacocinéticas (principalmente su larga y poco predecible vida media), que dificultan su empleo por el riesgo de acumulación y obligan a una prescripción individualizada, sobre todo al inicio del tratamiento.

Recientemente, y con los avances en cuidados paliativos, ha surgido el concepto de rotación de opioides, y con él aparece la metadona como opción para aquellos pacientes que han desarrollado tolerancia a la morfina. Paralelamente, su uso para tratamiento del dolor se ha incrementado, al conocerse también su acción antagonista de los receptores del NMDA⁴, que la hace muy útil en el tratamiento del dolor neuropático, en la disminución de la hipersensibilización secundaria y en el retraso de la aparición de la tolerancia⁵. Se le considera un opioide de amplio espectro⁶.

Propiedades fisicoquímicas

La metadona es un opioide sintético cuya estructura química no se relaciona con la de los opioides

derivados de los alcaloides del opio. Químicamente se trata de la 6*N,N*-dimetilamino-4,4-difenil-3-heptanone⁷.



La metadona es una molécula ópticamente activa comercializada como una mezcla racémica de 2 isómeros ópticos (en la misma cantidad): levo y dextroisómeros, siendo el isómero L el responsable de casi toda la actividad farmacológica (unas 8-50 veces más potente que el isómero D)⁸.

La metadona es comercializada como sal hidrocloreto, que resulta en una solución con un pH entre 3-6,5, usándose por vía oral, rectal y parenteral⁹. Tiene una liposolubilidad relativamente elevada, que le facilita su paso a través de la barrera hematoencefálica. Aun así, comparándola con otros opioides, tiene una permeabilidad meníngea equivalente a la morfina y 4 veces inferior a la del fentanilo¹⁰. A excepción del fentanilo, su unión a proteínas es de las más elevadas de los opioides (60-90%)¹¹, uniéndose con gran afinidad a la alfa-1-acidoglycoproteína (AAG), que es el principal determinante de la fracción libre de la metadona en plasma, y que cursa con una elevada concentración en pacientes oncológicos¹².

En nuestro hospital la preparación de soluciones orales como fórmula magistral (al 0,1 y 0,5%) permite una gran flexibilidad en la dosificación. Estudios realizados para evaluar su estabilidad demostraron una duración mínima de 6 meses en condiciones de almacenamiento que pueden ser fácilmente logradas incluso en el domicilio de los pacientes¹³.

Farmacología

La metadona es un agonista puro de los receptores opioides mediando los efectos clásicos de la morfina como analgesia y depresión respiratoria. Se diferencia del resto de los opioides en 3 características esenciales: presenta una gran biodisponibilidad cuando se administra por vía oral, un elevado volumen de distribución y una semivida de eliminación larga^{14,15}.

Tabla 1. Physicochemical properties of selectec opioid analgesic

Analgésico	Peso molecular	pKa (25°)	Coefficiente partición	Unión proteínas
Fentanilo	336,5	8,4	816	95
Meperidina	247,4	8,7	39	64
Metadona	309,4	8,6	116	90
Morfina	285,3	8,1	1	38

Biodisponibilidad

La metadona es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal, obteniendo concentraciones medibles en plasma a los 30 min de la administración oral, con una biodisponibilidad del 80-90%. Se metaboliza en el hígado por la vía de la oxidación¹⁶.

Volumen de distribución

La metadona tiene un elevado volumen de distribución, que le condiciona un pico plasmático mucho menor que el de un fármaco con un volumen de distribución bajo. Este hecho fue corroborado por Robinson y Williams (1971) en estudios *post mortem* realizados en 11 pacientes (6 de ellos supuestamente muertos por sobredosis deliberada), donde encontraron que la concentración de metadona en pulmones, hígado y riñones era muy superior a la cantidad encontrada en sangre¹⁷.

El secuestro de la metadona en los sitios de unión extravascular, seguido por una lenta liberación en plasma, contribuiría a la prolongada duración de su vida media en plasma y orina. Además, se acumula en tejidos cuando se administra repetidamente y la concentración plasmática es sostenida durante el tratamiento mantenido por el reservorio periférico.

Vida media de eliminación

La metadona es el único analgésico de que se dispone con una semivida larga (23 h con variaciones entre 13-54 h).

Un punto importante es la existencia de diferencias significativas en la vida de eliminación de la metadona cuando se administra de forma aguda (54,8 h) y crónica (22,2 h). Se observa una disminución de la vida media de eliminación en la administración crónica acompañado por su correspondiente aumento en la excreción primaria del metabolito N-demetil^{18,19}.

Eliminación

El aclaramiento de la metadona es aproximadamente de 0,13 l/kg/h, característico de fármacos cuyo aclaramiento no depende del flujo sanguíneo hepático.

Entre los factores que afectan el aclaramiento de la metadona se encuentra la capacidad del hígado para metabolizarla. Siendo un fármaco con un aclaramiento bajo, éste, y por tanto su semivida, se verá afectado por diferentes patologías o fármacos que afecten a las funciones metabólicas. Plummer, et al.²⁰ encontraron un aumento en el *clearance* de la metadona en pacientes tratados concomitantemente con fenitoína, espironolactona, verapamilo, estrógenos y rifampicina^{21,22} (conocidos inductores del citocromo P450). Enfermedades que inducen un incremento de la actividad metabólica (como quemaduras)²³ también aumentan el *clearance* de la metadona. El ketoconazol, conocido inhibidor del citocromo P450, actuaría disminuyendo el *clearance*.

Las características antes mencionadas de volumen de distribución elevado, *clearance* bajo y vida media de eliminación prolongada hacen que la metadona tenga menores fluctuaciones plasmáticas que otros opioides y que exista una amplia diferencia plasmática, hecho que determina asimismo la variabilidad interpersonal de la concentración. Los diversos factores que afectan el aclaramiento de la metadona y su gran variedad interindividual en la farmacocinética hace de ella un fármaco con una difícil optimización de la dosis. Se dispone de varias estrategias para iniciar su administración que se explicarán más adelante.

Además de la excreción renal y fecal, la biotransformación hepática de la metadona constituye una ruta importante de eliminación. Inturrisi, et al. (1987) calcularon que menos del 10% de la metadona es aclarada de la sangre en su paso por el hígado, clasificándola como un fármaco de baja extracción hepática.

Los metabolitos urinarios de la metadona resultan de la N-desmetilación y carecen de actividad farmacológica, hecho importante cuando se administran opioides por largos períodos de tiempo. Estos son: el 2-etilide-1,5-dimetil-3,3-difenilprolidine (M1) y pirolina (M2).

Nilsson, et al.²⁴, comparando sujetos voluntarios tratados con metadona y en los que se acidificó la orina en una ocasión y se alcalinizó en otra, obtuvieron un *clearance* renal del 30-40% más alto y una semivida de casi la mitad cuando acidificaron la orina con cloruro de amonio. De aquí se deduce

que el pH urinario es un factor importante en la vida media de eliminación de la metadona, con un incremento de ésta si aumenta el pH; aun así, el *clearance* renal correlaciona inversamente con valores del pH urinario <6. Como una fracción significativa de la metadona filtrada a través del glomérulo es reabsorbida por el riñón, la influencia del bajo pH urinario resulta en un incremento del *clearance* renal de la metadona, llegando a tener implicaciones clínicas.

Dosificación de la metadona

La duración de la analgesia después de una dosis única de metadona es de 4-6 h y es regida por la rápida absorción-distribución inicial. De hecho, en distintos estudios, la potencia analgésica de la metadona fue equivalente o incluso ligeramente mayor a la de la morfina. El principal determinante de la duración de acción en múltiple dosificación es la lenta eliminación. Como consecuencia, existe un considerable aumento de la duración de acción cuando se administra de forma crónica.

Tengamos presente que la duración es corta porque el efecto persiste sólo durante el período de redistribución (semivida de 2-3 h), pero se produce acumulación porque la semivida terminal es muy larga. Anisen, et al. sugirieron que se permitiera a los pacientes ingerir dosis de 10 mg en los 3-5 días primeros, de forma que establecieran ellos mismos la pauta adecuada. La terapia de mantenimiento se podría realizar basándose en la respuesta individual del paciente, y siguiendo un esquema establecido.

Cálculo de la dosis

Denson, et al.²⁵, en un intento más conservador para determinar los requerimientos de mantenimiento, estudiaron 22 pacientes con dolor intratable (EVA 7) y administraron 5 mg de metadona endovenosa cada 10 min, hasta conseguir un EVA menor o igual a 2, o presentar efectos indeseables definidos como náuseas o vómitos graves, excesiva somnolencia o depresión respiratoria (FR < 10).

La infusión inicial de mantenimiento se calculó multiplicando el número de dosis de 5 mg requerida para producir analgesia por 0,3 y así establecer los mg/h a infundirse durante 24 h, mientras la analgesia y efectos secundarios eran evaluados cada 6-12 h. Al multiplicar esto por 24 h, se puede establecer el requerimiento diario e.v. de metadona.

Por ejemplo, si un paciente requirió un total de 20 mg (4 dosis de 5 mg) para lograr analgesia, la tasa

inicial de infusión será 1,2 mg/h (4x0,3). La dosis diaria total a infundir será 28,8 mg.

A partir de aquí también se puede estimar el requerimiento oral de metadona. Ya que una dosis e.v. de 5 mg es equivalente a una infusión de 0,3 mg/h, entonces equivale a 7,2 mg/día (0,3x24). Si consideramos una biodisponibilidad oral del 95%, cada 7,2 mg e.v. equivaldrán aproximadamente a 7,5 mg por vía oral. Podemos así calcular la dosis por vía oral en 24 h y administrarla cada 8 o 12 h²⁴.

Con esta estrategia, deliberadamente se infracalcula el requerimiento (al asumir una biodisponibilidad del 95%), para minimizar el riesgo de acumulación y efectos adversos.

Indicaciones

Aunque la literatura señala algunas variables de la metadona como problema en su uso clínico, hay algunos estudios que sugieren algunas posibles indicaciones en el dolor oncológico:

- a) Este fármaco podría ser útil en pacientes que requieren dosis de opioides masivas o con tolerancia a otros opioides (15%)²⁶. En este caso un cambio de fármaco podría controlar el dolor.
- b) Puede actuar como sustituto de otros opioides cuando la acumulación de metabolitos activos es considerada responsable de efectos secundarios como mioclonus, sedación, confusión o náuseas crónicas²⁷⁻²⁹.
- c) Pacientes oncológicos con componente importante de dolor neuropático.
- d) Pacientes con reacción anafiláctica a la morfina (con estructura química distinta a la de la metadona).

Rotación de otro opioide a metadona

Cuando, a pesar de efectos adversos no tolerables, un opioide no logra controlar el dolor, debe cambiarse la vía de administración o cambiar de opioide. Se denomina rotación a la sustitución de un opioide, previamente pautado, por otro, con el fin de conseguir una respuesta más favorable.

La aparición de toxicidad tardía es atribuida a los metabolitos. Por tanto, la escasa influencia de la función renal sobre el aclaramiento de la metadona, la coloca como fármaco útil en casos de insuficiencia renal. Del mismo modo, su acción antagonista en los receptores NMDA la hace también útil en el caso en que este mecanismo se haya activado y contribuya al incremento del dolor en determinados pacientes.

La mayor parte de los pacientes que no responden a un opioide que se va a rotar están recibiendo altas dosis. Por lo tanto, hay que ser cuidadosos a la hora de cambiarlos por metadona, debido a la reacción cruzada, que puede ser de grado variable. Además, la relación de equivalencia morfina/metadona se incrementa con la dosis previa de la primera.

El cambio debe ser gradual. Ripamonti³⁰ recomienda el método del "1/3 en 3 días", reduciendo cada día 1/3 de la dosis de morfina y reemplazándola por metadona. La equivalencia de la dosis de morfina/metadona a utilizar varía de acuerdo con la cantidad de morfina que recibe previamente.

La relación morfina/metadona:

30-90 mg de morfina	4/1
90-300 mg de morfina	6/1
>300 mg de morfina	8-10/1

Por ejemplo, si un paciente recibe 600 mg de morfina al día, en el primer día recibirá 400 mg de morfina y 20 mg de metadona divididas en 3 tomas al día; en el segundo día, 200 mg de morfina y 40 mg de metadona, siempre en 3 tomas; y el tercer día, 60 mg de metadona, divididos en 3 tomas.

En el dolor moderado a grave, la dosis de rescate es el equivalente al 10% de la dosis diaria con morfina, usando la equivalencia metadona/morfina de 1/10.

El cambio de metadona a morfina se realiza en un solo paso, con una equivalencia de morfina/metadona de 10/1.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios y su acción sobre los diferentes órganos son similares a los demás opioides mayores agonistas puros, como son: tolerancia, síndrome de abstinencia y vómitos. Si bien cabe mencionar algunas diferencias respecto a éstos: a) la metadona no tiene efecto antitusígeno ni euforizante; b) debido a su mayor afinidad por los sitios de unión de la zona *trigger* quimiorreceptora, explicaría la mayor incidencia de náuseas y vómitos por parte de ésta; c) una ventaja significativa es que su administración se acompaña de una extraordinaria estabilidad cardiovascular³¹, y d) además, produce menos retención urinaria por sus efectos sobre el músculo detrusor, especialmente cuando se administra por vía espinal.

Tolerancia

Una ventaja farmacológica importante de la metadona es que es un opioide para uso crónico con una tolerancia cruzada asimétrica con la morfina.

Ivarson y Neil demostraron una tolerancia cruzada incompleta entre las 2, estudiando los efectos en intestino de guinea de una y otra, antes y después de tratar con un agente alquilante del receptor opioide, como es la betacloronaltrexamine. Después de la alquilación, el efecto de la morfina disminuía, mientras que no era así para la metadona, indicando de esta forma una mayor afinidad de ésta para el receptor³².

Clínicamente, esta tolerancia cruzada incompleta fue observada por Foley y descrita por Crews, et al. en pacientes oncológicos tolerantes a un número de opioides agonistas mu³³.

Conclusiones

Si bien los primeros estudios clínicos y de laboratorio demostraron que la metadona era equivalente a la morfina en potencia y duración de acción, a lo largo del tiempo se ha visto que la metadona tiene importantes ventajas terapéuticas cuando se compara con otros agonistas opioides (gran biodisponibilidad, semivida larga, eficacia analgésica, diferentes formas de administración, menor potencial de desarrollo de tolerancia).

Actualmente, la metadona, cuyo precio es bajo, se encuentra en el tercer escalón del esquema propuesto por la OMS para el tratamiento del dolor neoplásico grave, siendo considerado como la morfina de liberación prolongada y el fentanilo transdérmico. Además, la interrupción brusca de su administración se acompaña de una menor incidencia de síndrome de abstinencia o menor gravedad de éste.

Bibliografía

1. Galard JJ, Ramírez LM, Nalda MA. Oral administration of Methadone in patients with head and neck cancer pain. 3rd International Postgraduate Practical Course on Pain Therapy.
2. Denton JE, Beecher HK. New analgesics. JAMA 1949; 141:1146.
3. Denton JE, Beecher HK. New analgesics. JAMA 1949; 141:1148.
4. Devor M, Barbaum AJ, Bennet GJ, et al., group report. Mechanism of neuropathic pain following peripheral injury. En: Barbaum A, Besson JM (eds). Forwards a new pharmacotherapy of pain. Nueva York: John Wiley & Sons 1991:417-40.
5. Bruera E, Warrarabe S, Fainsinger R, et al. Custom made capsules and suppositories of methadone for patients on high dose opioids for cancer pain. Pain 1995b;62:1-5.
6. Mercadante S. Rotación de opioides. En: Aliaga L, Català E. Opioides. Utilización clínica. Madrid: You and Us, S.A. 2001:214.
7. Inturisi CE. Disposition of narcotics and narcotic antagonists. Ann NY Acad Sci 1976;281:273-88.

8. Denton JE, Beecher AK. A clinical appraisal of the narcotic power of methadone and its isomers. *J Am Med Assoc* 1949;16:1146-53.
9. Bruera E, Fainsinger R, Moore M, Thibault E, Speldi V, Vertappida V. Clinical note: local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain* 1991;45:141-3.
10. Moore RA, Bullingham RE, McQuay HJ, et al. Dual permeability to narcotics: *In vitro* determination and application to extradural administration. *Br J Anaesth* 1982;54:117.
11. Inturisi CE, Calburn WA, Haiko RF, Houcge RW, Foley KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:392-401.
12. Romach MG, Prahshy KM, Abel JG, et al. Methadone binding to cromosomal (XI-Acid-Glyco protein) determinant of the fraction in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1981;29:211-7.
13. Soy D, Roca M, Deulofeu R, et al. Estabilidad de las soluciones orales de clorhidrato de metadona al 0,1% y 0,5% en suero fisiológico. *Farm Hosp* 1998;22(5).
14. Berhowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: Morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharm* 1976;1:219.
15. Inturrisi CE, Calburn WA. Pharmacokinetics of methadone. *Advances in Pain Research and Therapy*. Vol 8. Foley DM, Inturrisi CE (eds). Nueva York: Raven Press 1986:191.
16. Inturrisi CE, Verebely K. Disposition of methadone in man after a single oral dose. *Clin Pharmacol Ther* 1972b;13:923-30.
17. Robinson AE, Williams FM. The distribution of methadone in man. *J Pharm Pharmacol* 1971;23:353-8.
18. Verebely K, Volavka J, Mulé S, Resnick R. Methadone in man: Pharmacokinetic and excretion studies among acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1972;18:180.
19. Bullingham RE, McQuay HJ, Pater EJ, et al. Acute I.V. methadone kinetics in man: Relationship to chronic studies. *Br J Anaesth* 1982;54:1271.
20. Plummer JL, Gour GK, Cherry DA, Cousins MJ. Estimation of Methadone clearance: Application in the management of cancer pain. *Pain* 1998;33:313.
21. Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Rifampin-induced Methadone withdrawal. *N Engl J Med* 1976;294:1104.
22. Bending MR, Sackel PO. Rifampin and Methadone withdrawal. *Lancet* 1977;1:1211.
23. Denson DD, Concilus RR, Warden E, Raj PP. Pharmacokinetics of continuous intravenous infusion of methadone in the early post-burn period. *J Clin Pharmacol* 1990;30:1049.
24. Nilsson MI, Meresaar U, Angaard E. Clinical pharmacokinetics of methadone. *Anaesth Scand Suppl* 1982a;74:66-9.
25. Denson DD. Clinical use of methadone. *Problems in Anaesthesia* 1993;7(3):253-67.
26. Denson DD, Concilius RR, Gregg RV, Crews JC. The correlation between predicted and measured patient-specific analgesic concentrations after intravenous filtration. A guide for initial maintenance requirements with methadone. *J Clin Pharmacol* 1990;30:1049.
27. Bruera E. Continuing challenges in the management of cancer pain. *Special Suppl Oncol* 1989;3:31-6.
28. Glare PA, Walsh TD, Pippenger CE. Normorphine, a nemotoxic metabolite (letter). *Lancet* 1991;725-6.
29. Hagen NA, Foley KM, Carbone DJ, Pertenoy RK, Inturrisi CE. Chronic nausea and morphine-6-glucuronide. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:125-8.
30. 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;16:3216-21.
31. Portenoy RK, Foley DM, Stulman J, et al. Plasma morphine and morphine-6-glucuronide during chronic morphine therapy for cancer pain: profiles, steady-state concentrations and the consequences of renal failure. *Pain* 1991;47:13-9.
32. Stanley TH, Liu WS, Webster LR, et al. Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Can Anaesth Soc J* 1980;27:52.
33. Jvarsson M, Neil A. Differences in efficacies between morphine and methadone demonstrated in the guinea pig ileum: A possible explanation for previous observations on incomplete opioid cross-tolerance. *Pharm Toxicol* 1989;65:368.