



# PRESCRIPCIÓN DE METADONA.

Guía para médicos especialistas en  
Cuidados Paliativos

**AUTORIDADES**

**Presidenta de la Nación**

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

**Ministro de Salud de la Nación**

Dr. Juan Luis Manzur

**Director del Instituto Nacional del Cáncer**

Dr. Daniel Gómez

**Consejo Ejecutivo**

Dr. Ricardo Kirchuk

Dr. Daniel Gomez

Dr. Eduardo Cazap

Dr. Javier Osatnik

Dra. Luisa Rafailovici

**Coordinadora Técnica**

Dra. María Viniegra

**Coordinador Administrativo**

Lic. Gustavo Reija

**Coordinadora de Cuidados Paliativos del INC**

Dra. Graciela Jacob

## INTRODUCCIÓN

La metadona es un opioide sintético que presenta las siguientes características:

1. Farmacocinéticas: una vida media larga pero impredecible y un gran volumen de distribución que conlleva riesgos de acumulación y consecuentemente de toxicidad. Por ende, es necesario que quien la recete esté muy familiarizado con la droga y la titule haciendo un seguimiento permanente durante los primeros 3 a 5 días de recetada y luego haga una revisión frecuente.

En pacientes ancianos, con disfunción hepática o vírgenes de tratamiento opioide, el monitoreo inicial debe ser diario y las dosis indicadas bajas.

2. Toxicidad: La sedación y la depresión respiratoria son los signos de toxicidad que hay que controlar, sobre todo al inicio del tratamiento. Tanto sedación como depresión respiratoria son impredecibles para cada paciente. En caso de toxicidad la naloxona es la droga de elección, y requiere vía intravenosa y paciente internado<sup>1</sup>.

3. Interacciones: Otro punto importante a tener en cuenta es el potencial de interacciones medicamentosas que tiene metadona sobre todo comparada con morfina.

## FARMACOLOGÍA

Es un opioide sintético con propiedades mixtas; es un agonista  $\mu$  y posiblemente también  $\delta$ , bloqueador de los receptores N-methyl-D-aspartate (NMDA) y un bloqueador presináptico de la recaptación de serotonina.

Del efecto analgésico es responsable la L metadona y del antitusivo la D metadona.

La metadona se acumula en los tejidos cuando es administrada repetidamente generando un extenso reservorio de la droga. El volumen de distribución y la unión a proteínas, contribuyen a su larga vida media plasmática y a su potencial de acumulación.

Aproximadamente el 50% de la droga y sus metabolitos se excretan por intestino y la otra mitad por vía renal. El clearance de metadona no se ve afectado por la insuficiencia hepática o renal, pero se recomienda en esos casos iniciar el tratamiento con la mitad de las dosis habituales o indicadas para luego titular de acuerdo con la respuesta.

En dosis única la metadona vía oral tiene una potencia de un medio respecto de la intramuscular (IM) y la inyección IM es marginalmente algo más potente que la morfina, sin

---

<sup>1</sup> Sugerimos consultar: Twycross R, Wilcock A. Palliative Care Formulary (PCF4) Fourth Edition, Sept 2012. p. 548-555 y Naloxona: p. 569-572

embargo con dosis repetidas la metadona es significativamente más potente que morfina y el efecto analgésico puede durar entre 8 y 12 horas, o aún más.

**No existe una equivalencia de dosis única entre metadona y morfina.**

Cuando se rota de morfina a metadona en un paciente con dolor mal controlado, la dosis de metadona puede ser típicamente entre 5 y 10 veces menor que la dosis previa de morfina. La dosis de metadona tiende a ser tanto menor cuanto mayor haya sido la dosis de morfina previa.

A su vez, cuando se piensa en rotar de metadona a otro opioide, la equivalencia de dosis que tiende a usarse es 5 a 10 veces mayor que la dosis previa de metadona, con un rango muy amplio de variabilidad.

Por eso se insiste en ser prudente y conservador con la equivalencia de dosis y evaluar de cerca al paciente para detectar efectividad y toxicidad.

Los estudios actuales permiten sugerir dosis iniciales de 2,5 a 5 mg cada 12 horas o de 1-2 mg cada 12 horas para iniciar el tratamiento con metadona en pacientes vírgenes de opioides.

Para pacientes que iniciaron tratamiento con morfina y no lograron analgesia adecuada o los efectos adversos de la morfina fueron intolerables (por ejemplo náuseas, vómitos, alucinaciones) pueden obtener gran alivio con dosis bajas de metadona. Lo mismo ocurre con aquellos pacientes con neurotoxicidad inducida por morfina (alodinia, hiperalgesia, mioclonías, sedación o delirio).

La metadona está indicada especialmente en pacientes con insuficiencia renal que no pueden recibir morfina.

**Bio Disponibilidad:** 80% (40-100%) por vía oral (VO)

**Inicio de acción:** < 30 minutos VO

**Vida media plasmática:** promedio 20-35 horas (rango 5 a 130 horas). Mayor en pacientes añosos. Acidificando la orina, se acorta la vida media y aumentando el Ph con bicarbonato se la alarga.

**Duración de Acción:** 4-5 horas VO para dosis única  
8-12 horas para dosis repetidas

## ADVERTENCIAS

A partir del 2006, luego de una revisión sobre causas de muerte en pacientes que recibían metadona, la FDA<sup>2</sup> incluyó una serie de advertencias:

1. La necesidad de que los médicos que recetan metadona conozcan profundamente la farmacología de esta droga.
2. La necesidad del monitoreo clínico frecuente del paciente, sobre todo en el inicio del tratamiento y especialmente cuando el paciente recibía previamente altas dosis de otro opioide.
3. Cuando se ajusta la dosis de metadona hacer una titulación lenta y un monitoreo muy cuidadoso y frecuente (*Start low and go slow*)
4. Advertir al paciente sobre no modificar la dosis indicada e instruirlo sobre los efectos adversos que debe comunicar al médico tratante en forma inmediata, ya que la sedación y depresión respiratoria pueden desarrollarse luego de varios días o aún semanas de lograda una dosis estable de metadona.
5. La metadona produce prolongación del QT y también, aunque muy infrecuente, el desarrollo de arritmias ventriculares fatales (*torsade de pointes*). Por ello las asociaciones cardiológicas internacionales (como la *American Heart Association*) recomiendan un seguimiento muy cuidadoso de pacientes en riesgo de desarrollar arritmias por prolongación del QT e identifican a los grupos de riesgo definidos como pacientes con:
  - Historia previa de arritmias
  - Historia de muerte súbita en la familia
  - Enfermedad cardíaca avanzada o enfermedad coronaria
  - Enfermedad hepática
  - Alteraciones electrolíticas
  - Tratamiento concomitante con drogas que:
    - ✓ modifican los electrolitos
    - ✓ prolongan el QT
    - ✓ inhiben al citocromo P450 3A4

---

<sup>2</sup><http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/publichealthadvisories/ucm124346.htm>

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La toxicidad de metadona, además de sedación y depresión respiratoria, genera bradicardia y riesgo de arritmia fatal por la prolongación del QT.

La metabolización de la metadona se produce a través de varias isoenzimas del citocromo P450 especialmente el CYP3A4 y el CYP 2B6, entre otras.

Las interacciones más relevantes son las que se presentan a continuación:

Se incrementa con:	Se disminuye con:	Incrementa a su vez a:	Disminuye el efecto de:
Antidepresivos Inhibidores de Recaptación de Serotonina Cimetidina Ciprofloxacina Claritromicina Diazepan a dosis mayores a 15 mg Fluconazol Diltiazem Ketoconazol Ácido Valproico Quinidina Amiodarona	Carbamacepina Fenobarbital Risperidona Fenitoina Rifampicina Hipericum Glucocorticoides Varios antiretrovirales	Desipramina AZT	Amprenavir



Atención toxicidad



Atención falla de la Analgesia

## DOSIFICACIÓN Y TITULACIÓN

Durante los primeros días hasta que se produzca la saturación de los tejidos es posible que los pacientes tengan requerimientos mayores de metadona y que luego, estos requerimientos disminuyan. Por eso se insiste en el control clínico muy estrecho y frecuente.

Si el paciente recibía previamente morfina calcule la dosis de Metadona siguiendo el criterio siguiente, que implica que cuanto mayor la dosis de morfina, menor será el porcentaje de dosis de metadona que se indique<sup>3</sup>:

<sup>3</sup> Otros métodos de conversión de morfina a metadona pueden consultarse en "A review of common methods to convert morphine to methadone" en Eric Wong et al. *Journal of Community Hospita.l Internal Medicine Perspectives* 2012,2: 19541

Morfina (mg/día)	<100	100-300	300-600	600-999	>1000
Metadona (% dosis diaria)	20-30%	10-20%	8-12%	5-10%	<5%

Los esquemas de rotación varían entre aquellos que van disminuyendo paulatinamente la morfina al tiempo que aumentan la metadona (más seguros pero más lentos) y aquellos que suspenden morfina e instauran metadona de una vez. Esta forma de rotación tiene la ventaja de ser más rápida pero requiere tener al paciente internado.

Si se decide iniciar metadona a un paciente ambulatorio se debe poder asegurar el contacto telefónico diario con el paciente y que los aumentos de dosis se indicarán no antes de cada tres días.

Sólo los profesionales especializados y entrenados en el uso de metadona debieran indicarla como opioide de primera elección.

Si prescribe Metadona a pacientes que no estaban previamente con opioide fuerte se sugiere iniciar con una dosis de 5 mg. VO cada 12 horas.

En pacientes añosos o muy debilitados se indicará 1 -2,5 mg) VO cada 12 hs. en forma reglada.

Si el paciente requiriera más de 150mg día de metadona la evaluación clínica cardiológica y un ECG son mandatorios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fine P, Portenoy R. Establishing "Best Practices" for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2010;38: 418-425  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065110/>
- Arnold R, Weissman D. Calculating Opioid Dose Conversions. End of life / Palliative Care Education Resource Center, Medical College of Wisconsin.  
[http://www.eperc.mcw.edu/EPERC/FastFactsIndex/ff\\_036.htm](http://www.eperc.mcw.edu/EPERC/FastFactsIndex/ff_036.htm)
- Multidisciplinary Pain Center, University of Alberta. Opioid Conversion Guide.  
<http://www.uofapain.med.ualberta.ca/en/ForHealthProfessionals/OpioidConversionGuide.aspx>
- Toombs JD. Oral Methadone Dosing for Chronic Pain: A Practitioner's Guide. *Pain Treatment Topics*. March 12, 2008.  
<http://paincommunity.org/blog/wp-content/uploads/OralMethadoneDosing.pdf>
- Leavitt, S. Methadone - Drug Interactions. *Pain Treatment Topics*; January 2006.

<http://www.swedish.org/for-health-professionals/cme/online-cmes/hb-2876-opioid-prescribing-legislation/using-methadone-for-chronic-pain/methadone-drug-interactions-2010>

- College of Physicians and Surgeons of British Columbia (2010). Recommendations for the use of methadone for pain.

<https://www.cpsbc.ca/files/pdf/Methadone-Program-Recommendations-for-the-Use-of-Methadone-for-Pain-PUBLIC.pdf>

- Twycross R, Wilcock A. Palliative Care Formulary (PCF<sub>4</sub>) Fourth Edition, Sept 2012.
- Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney J, Strasser F, Willey J, Bertolino M, Mathias C, Spruyt O, Fisch MJ. Methadone Versus Morphine As a First-Line Strong Opioid for Cancer Pain: A Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004 Jan 1; 22 (1)185-92.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701781>

Sitios web para consultar interacciones:

[www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)

[www.azcert.org/medical-pros/druglists/printable-drug-list.cfm](http://www.azcert.org/medical-pros/druglists/printable-drug-list.cfm)

[www.atforum.com](http://www.atforum.com)