



Propuesta de rotación de morfina a metadona. Reporte de 2 casos

Gabriel Enrique Mejía Terrazas,* Gabriela Infante Cosío,* Ernesto Delgado Cedillo**

Resumen

Introducción: La metadona es un opioide eficaz para el control del dolor por cáncer, aunque es un fármaco de segunda línea debido a su larga e imprevisible vida media. Sin embargo posee características que lo hacen indispensable en la terapia opioide como su potencia, vida media larga, efecto NMDA, bajo costo. Con su disponibilidad en el mercado mexicano nos enfrentaremos al reto de rotar opioides útiles como parte del tratamiento secuencial con opioides. **Presentación de casos:** 2 pacientes oncológicos que presentaban dolor por actividad tumoral y se tuvo que rotar de morfina a metadona por presentar efectos adversos intensos. Dicha rotación se llevó a cabo en el domicilio del paciente y con una equianalgesia de 6:1. **Conclusión:** Estos esquemas nos permiten proponer esta forma de rotación para morfina a metadona en la población mexicana.

Palabras clave: Dolor, dolor por cáncer, metadona, morfina, rotación de opioides.

Summary

Introduction: The methadone is an effective opioid for the control of the pain for cancer, although it is a drug of second line due to its long and unforeseeable half life. However it possesses characteristic that make it indispensable in the therapy opioid like their power, long half life, effect NMDA, low cost. With their readiness in the Mexican market will face the challenge of rotating useful opioids as part of the sequential treatment with opioids. **Presentation of cases:** 2 oncological patients that presented cancer pain and one had to rotate from morphine to methadone to present intense adverse effects. This rotation you carries out in the patient's home and with an equivalence of 6:1. **Conclusion:** These outlines allow to intend this rotation form for morphine to methadone in the Mexican population.

Key words: Pain, cancer pain, methadone, morphine, opioid rotation.

INTRODUCCIÓN

Un porcentaje elevado de pacientes que requieren opioides presentan efectos adversos que son de difícil control

* Médico Anestesiólogo-Algólogo adscrito al Servicio de Anestesiología y Terapia del Dolor del Instituto Nacional de Rehabilitación y a la Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos del Hospital Ángeles México.

** Ortopedista adscrito al Servicio de Tumores Óseos, Instituto Nacional de Rehabilitación.

Correspondencia:

Gabriel Enrique Mejía Terrazas
Agrupismo 208 Torre A 801, Colonia Escandón, 11800,
Delegación Benito Juárez, México, D.F.
Correo electrónico: gisibyg@yahoo.com.mx

Aceptado: 21-11-2006.

o refractarios al tratamiento.^{1,2} Una alternativa para este problema es la rotación de opioides que es utilizada para disminuir la toxicidad de los fármacos o controlar una analgesia insuficiente.³ La rotación de morfina a otro opioide se requiere en 10 al 30% de los casos.^{2,4} La metadona es un opioide eficaz para el control del dolor por cáncer.⁵ Anteriormente no estaba disponible en México, siendo una alternativa para el manejo del dolor oncológico, ya que posee características que lo hacen indispensable en la terapia opioide como su potencia, vida media larga, efecto sobre el receptor NMDA, bajo costo.⁴ Para realizar esta rotación existen tablas de equianalgesias en un intento de reducir los riesgos y la sobremedicación, informan una potencia relativa, sin embargo sus valores fueron tomados de población oncológica sajona que recibió dosis única⁶ o dosis múltiples.⁷ Al realizar la rotación hay una mejoría de la somnolencia, alucinaciones, dolor, náuseas y vómito. Existen publicadas diferentes formas y equianalgesias para

rotar morfina a metadona, la American Psychological Society⁵ recomienda que 33 mg de morfina son iguales a 10 mg de metadona. La Agency for Health Care Policy and Research⁵ refiere que 20 mg de morfina equivalen a 10 mg de metadona. Otros autores recomiendan equianalgesias desde 2:1, 3:1, 5:1, 10:1,⁵ o de acuerdo a la dosis previa de morfina utilizada: 4:1 30-90 mg, 6:1 90-300 mg, 8:1 > 300 mg.⁷ Los esquemas de rotación de opioides en pacientes hispanos aún no están establecidos, sólo transpolamos dichos esquemas a nuestra población. En la literatura mexicana no hay reportes de estudios de rotación de opioides, por lo que el objetivo del presente trabajo es presentar 2 casos en los que se rotó morfina a metadona y proponer un esquema de equianalgesia y rotación de morfina a metadona.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1: Paciente femenina de 15 años con diagnóstico de sarcoma osteogénico, variedad osteoblástica, manejada con quimioterapia neoadyuvante, resección en bloque de tercio distal de fémur + artrodesis con clavo especial y espaciador. A los 6 meses de la cirugía presenta recidiva local, por lo que se realizan estudios de extensión, encontrando metástasis pulmonares y en ganglios inguinales. Por tal razón se decide iniciar sólo tratamiento paliativo consistente en medidas de soporte y manejo analgésico. Se diagnostica síndrome doloroso somático-neuropático, secundario a actividad tumoral, presenta dolor en región de rodilla de tipo ardoroso, quemante, con paroxismos, que se irradia hasta el tobillo, intensidad de 7 puntos en la escala visual análoga (EVA) así como un segundo componente en la región poplíteica, bien localizado, transfectivo, intensidad de EVA de 5 puntos, inicia manejo analgésico oral con sulfato de morfina 90 mg/día y adyuvantes (carbamecepin 900 mg/día, antiemético y laxante) sin respuesta favorable, por lo que paulatinamente se escala dosis de morfina hasta 390 mg/día. Con esta dosis se reducen ambos componentes dolorosos hasta EVA de 1 en reposo y 3 en movimiento, pero presenta náusea y vómito con una intensidad de EVA de 8, los cuales son refractarios al manejo escalonado y en dosis máximas de antieméticos (metoclopramida, dexametasona, ondansetron y haloperidol) por lo que se decide hacer la rotación a metadona y previo consentimiento informado de sus padres se realiza en su domicilio siguiendo el esquema de Portenoy,⁸ el cual consiste en: 1. Se calcula la dosis diaria del opioide usado (390 mg). 2. Se calcula la equianalgesia de morfina a metadona de acuerdo a las tablas (equianalgesia 2:1 dando una dosis de 145 mg/día), se realiza una reducción del 50 al 75% de la dosis calculada. Debido a la tolerancia cruzada, utilizamos una reducción del 50%, lo cual nos dio la dosis de metadona a

utilizar que fue de 43 mg. Si el dolor no hubiese estado controlado dicha reducción no se lleva a cabo. 3. La dosis resultante se divide en 2 tomas. Con esta dosis la analgesia fue insuficiente, por lo que se aumenta paulatinamente hasta 65 mg, lo que corresponde a una equianalgesia 6:1. Con esta dosis presenta analgesia suficiente. Con la rotación obtenemos control de las náuseas y vómitos hasta EVA de cero a 1. Se mantiene estable con este esquema hasta su fallecimiento 2 semanas después.

Caso 2: Paciente femenina de 61 años con diagnóstico de hepatocarcinoma manejada con quimioterapia sin respuesta favorable. En los estudios de extensión se encuentran metástasis pulmonares y carcinomatosis peritoneal, por lo que se decide tratamiento paliativo consistente en medidas de soporte y manejo analgésico. Ingresó con el diagnóstico de síndrome doloroso somático-visceral, secundario a actividad tumoral. Debido a que presentaba dolor abdominal en cuadrante superior derecho tipo transfectivo, bien localizado, EVA de 5 puntos y al movimiento o percusión hepática aumenta a EVA de 7-8 puntos, así como dolor tipo cólico mal localizado con una intensidad de 4-5 puntos de EVA. Inicia analgesia oral con sulfato de morfina 40 mg/día y adyuvantes (antiespasmódico, antiemético y laxante) con una reducción insuficiente del dolor, por lo que la dosis de morfina se escala hasta 60 mg/día presentando somnolencia intensa que no responde a medidas estimulantes. No se permite el uso de metilfenidato por parte de la familia, por lo que decidimos hacer el cambio de opioide de morfina oral a metadona oral en el domicilio de la paciente previo consentimiento informado de la familia, de la siguiente manera: 1. Se calcula la dosis diaria del opioide usado (120 mg). 2. Se calcula la equianalgesia de morfina a metadona de acuerdo a las tablas, pero para este caso utilizamos la equianalgesia resultante del caso anterior, la cual fue de 6:1, dando una dosis de 20 mg/día de metadona. 3. Se realiza una reducción del 50 al 70% de la dosis calculada debido a la tolerancia cruzada (quedando en 10 mg/día). Si el dolor no está controlado dicha reducción no se lleva a cabo. 4. La dosis resultante se divide en 2 tomas (5 mg cada 12 horas). Con este cambio de opioide presenta control de la somnolencia y analgesia adecuada, a las 2 semanas se reduce la dosis a 5 mg/día por acumulación esperable del medicamento, se mantiene estable con esta dosis hasta su fallecimiento 3 semanas después.

DISCUSIÓN

La rotación de morfina a metadona se realiza en una unidad de dolor o cuidados paliativos preferentemente para controlar la toxicidad aguda que se pueda presentar, principalmente depresión respiratoria.^{1,9} Con el consentimiento in-

formado de los pacientes y familiares el llevarla a cabo en domicilio se vuelve una alternativa viable, ya que en nuestro país no contamos con unidades de cuidados paliativos ni Hospice de forma generalizada. En la mayoría de estudios sobre rotación a metadona hay una mejoría de la somnolencia, alucinaciones, dolor, náuseas y vómito, situación que sucedió en nuestros casos. Nosotros utilizamos inicialmente la equianalgesia 2:1 propuesta por Portenoy,⁸ donde la metadona es el doble de potente comparado a la morfina pero con una disminución del 50 al 70¹⁰ o para algunos autores hasta del 90%¹¹ para evitar toxicidad. Con esto se controlaron los efectos adversos pero produjo una analgesia insuficiente, por lo que se escaló hasta 65 mg/día, lo cual equivale a una relación de 6:1, donde la metadona es 6 veces más potente que la morfina, hecho que no coincide con la equianalgesia propuesta por Bruera⁶ donde la dosis de morfina a rotar equivaldría a una relación 8:1. Por lo tanto, en el segundo caso realizamos el cálculo con esta equianalgesia directamente (6:1), además realizamos sólo una reducción de la dosis calculada en el 50%; posteriormente se redujo la dosis debido a la vida media larga y acumulación del fármaco. Como está reportado se debe hacer para prevenir efectos adversos graves.¹² Como podemos observar, este esquema presenta variaciones con respecto a esquemas reportados previamente; en éste utilizamos una equianalgesia de 6:1 de morfina a metadona con una reducción del 50% y lo dividimos en 2 tomas y lo pudimos realizar en domicilio sin presentar efectos adversos. La respuesta favorable probablemente es debida a las diferencias étnicas que producen una variabilidad en la respuesta al efecto analgésico de la metadona y a otros opioides. Estas diferencias interindividuales producen una mayor sensibilidad opioide y están determinadas genéticamente e influyen en la densidad de subtipos de receptores y en la relación receptor-efector durante la exposición a opioides,¹² por lo tanto se requiere de una dosificación menor comparado con la población sajona para producir el mismo efecto analgésico.¹³

CONCLUSIONES

Estos casos nos permiten proponer de forma muy inicial el esquema de rotación, utilizando una equianalgesia morfi-

na-metadona 6:1 con una reducción del 50% y de forma domiciliaria, aunque la evidencia es débil (nivel IV) nos marca la pauta para iniciar estudios que tomen en cuenta estas diferencias interindividuales y étnicas. Sin embargo, podemos tener un punto de inicio de la utilización de este esquema de rotación. En nuestro país no existen estudios prospectivos que intenten demostrar esta variabilidad y dilucidar cuál es la equianalgesia o el esquema de rotación más seguro y eficaz de los opioides disponibles para poderlo utilizar en la población latina. Por lo tanto, la dosis del nuevo opioide queda incierta y sólo con el desarrollo de protocolos de investigación robustos sobre intervenciones terapéuticas y la experiencia clínica se podrán establecer los esquemas analgésicos óptimos para la población mexicana.

REFERENCIAS

1. Moryl N, Santiago J, Manffredi P. Pitfalls of opioid rotation. *Pain* 2002; 96: 325-28.
2. Mancini et al. Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 308-13.
3. Anderson et al. Accuracy in equianalgesic dosing: conversion dilemmas. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21: 397-406.
4. Kloke M, Rapp M, Bosse B, Kloke O. Toxicity and/or insufficient analgesia by opioid therapy: risk factors and the impact of changing the opioid. *Support Care Cancer* 2000; 8: 479-486.
5. Benitez R, Feria A, Salinas A, Martinez L, Ortega M. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004; 101: 2866-73.
6. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. *Cancer* 1996; 78: 852-57.
7. Pereira J, Lawlor P, Vigano A, Dorgan M, Bruera E. Equianalgesic dose ratios for opioids: A critical review and proposal for long-term dosing. *J Pain Symp Manage* 2001; 22: 672-87.
8. Indelicato R, Portenoy R. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002; 20: 348-52.
9. Watanabe S, Tarumi Y, Oneschuk D, Lawlor P. Opioid rotation to methadone: proceed with caution. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2409-10.
10. González BM. Rotación Opiode En: González Barón M. Dolor y cáncer. Editorial Médica Panamericana, Madrid España 2003:173-92.
11. Segura A, Díaz R, Caldero V, Palomar L. Manejo farmacológico del dolor crónico oncológico una aproximación actual. *Rev Oncol* 2004; 6: 272-82.
12. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. *Cancer* 1999; 86: 1856-66.
13. Infante MQ. ¿Sienten el dolor del mismo modo los diferentes grupos étnicos? *Med Clin* 2005; 124: 61-6.

