La metadona es un potente opioide sintético de larga vida media que actúa como agonista del receptor μ, algunas acciones agonistas en los receptores opiáceos K y δ y como potente antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Al unirse a los receptores del sistema nervioso central (SNC) inhibe las vías ascendentes alterando la percepción y respuesta al dolor, produce depresión del SNC. La metadona entra en los mastocitos y libera histamina mediante un mecanismo no inmunológico. Causa un síndrome de dependencia del tipo de la morfina. Se trata un fármaco seguro y alternativo cuando es prescrito por personas con experiencia en su uso.

USO CLÍNICO

- Dolor moderado-grave (habitualmente no como primera línea): posoperatorios, postraumáticos, neoplásicos, neuríticos, por quemaduras, siempre que no respondan a los analgésicos menores (**E:** off-label).
- Dolor neuropático (**E:** off-label).
- Dolor que precisa rotación de opioide (**E:** off-label).
- Síndrome de abstinencia neonatal (**E:** off-label).

No se recomienda el uso de metadona en niños y adolescentes menores de 18 años.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Iniciar en rango menor y titular según tolerancia:

- **Lactantes ≤6 meses:** 0,025 mg/kg/dosis, por vía intravenosa o subcutánea, cada 4-8 h; o 0,025-0,05 mg/kg/dosis por vía oral cada 4-8 h (máximo 5 mg/dosis).
- **Lactantes >6 meses-niños** (máximo 5 mg/dosis):
  - En <50 kg: 0,1 mg/kg/dosis por vía intravenosa o subcutánea, cada 4-8 h; o 0,1-0,2 mg/kg/dosis por vía oral cada 4-8 h.
  - En ≥50 kg: 5-8 mg por vía intravenosa o subcutánea, cada 4-8 h; o 5-10 mg/dosis por vía oral cada 4-8 h.

Síndrome de abstinencia neonatal:

Datos limitados.

- Dosis inicial y escalada para control de síntomas: 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 6 h, aumentando 0,05 mg/kg/dosis o bien aumentar frecuencia de administración cada 4 h, hasta el control de los síntomas.
- Mantenimiento: dosis diaria dividida en 2 tomas. Disminución gradual de un 10-20% de la dosis o aumentar el intervalo cada 1-2 días. Individualizar basado en la respuesta, monitorizando los síntomas de abstinencia.

Rotación o cambio de opioide a metadona (recomendaciones de APPM Master Formulary):

1. Calcular la dosis total diaria de morfina (o el equivalente a morfina oral si se parte de un opioide o vía diferente).

2. Reducir la dosis total diaria entre un 30-50% por el efecto de la tolerancia cruzada incompleta.
3. Convertir la dosis total de morfina en dosis total de metadona dividiendo entre 15 (muchas guías hablan de 10).
4. Dividir dosis total diaria en 3 dosis (como norma, la dosis inicial no puede exceder de más de 10 mg cada 8 horas en adultos/pacientes por encima de 50 kg y 5 mg cada 8 horas en niños/pacientes por debajo de 50 kg).
5. Si la conversión se realiza desde un opioide de vida media larga, administrar la primera dosis de metadona 6 horas más tarde de la última dosis o 10-12 horas más tarde de la retirada del parche de opioide.
6. Valorar uso de opioide de vida media corta para el manejo del dolor irruptor reduciendo dosis una vez se complete cambio a metadona.
7. Monitorizar de forma estrecha al menos las primeras 72 horas y precaución con los incrementos de dosis durante este periodo. Habitualmente, no deben ser superiores al 20% de la dosis anterior.
8. Si aparece somnolencia/sedación excesiva reducir dosis 25-50% u omitir toma.
9. La fórmula oral ha de ser administrada con zumo o agua y completamente disuelta antes de su administración.

Administración:

La metadona puede administrarse por vía oral, rectal, endovenosa y subcutánea. La administración de metadona endovenosa puede realizarse mediante dosis o bombas de infusión continua, produciendo un incremento de la concentración respecto a la administración oral debido a la ausencia de metabolismo intestinal y al evitar el primer paso hepático, recomendándose el ratio 1:0,8 (metadona oral/metadona endovenosa).

La dosis de equivalencia de oral/intravenosa o subcutánea es de 2:1 (oral: parenteral).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo metadona o a alguno de los excipientes de este medicamento.
- Insuficiencia respiratoria, depresión respiratoria.
- Asma bronquial.
- Hipertensión craneal.

PRECAUCIONES

- Existe alta variabilidad interindividual en la absorción, metabolismo y efecto analgésico, y la exposición acumulada se traduce en un incremento de la potencia de metadona. Por tanto, los ratios de conversión de equianalgesia entre metadona y otros opioides no son precisos.
- Debido a la ausencia de metabolitos activos, puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal.
- La metadona puede acumularse debido a su vida media; si aparece sedación se recomienda disminuir dosis hasta resolver el cuadro y reducir la cantidad de la dosis o incrementar el intervalo (ejemplo: en lugar de cada 8 horas, pasar a cada 12 horas).
- Administrar con precaución en pacientes con antecedentes de prolongación de intervalo QT o enfermedad cardiaca avanzada (se recomienda ECG previo al inicio de metadona).

EFECTOS SECUNDARIOS

Las reacciones adversas más graves de metadona, como ocurre con otros opioides (morfina) son depresión respiratoria y, en menor medida, la hipotensión, incluido casos de parada respiratoria, *shock* y parada cardiaca. Las reacciones adversas más frecuentes son: mareo, sedación, náuseas, vómitos e hiperhidrosis. Otras reacciones adversas frecuentes son: retención de líquidos, anorexia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipoglucemia, euforia, alucinaciones, visión borrosa, miosis, ojos secos, vértigo, estreñimiento, fatiga y somnolencia.

Sobredosis:

Si existen signos de depresión respiratoria o cardiovascular debe administrarse un antagonista opiáceo (naloxona o nalorfina), por vía intravenosa o intramuscular, a dosis similares a las requeridas en la intoxicación morfínica. Pueden utilizarse otras medidas de soporte vital y tratamiento sintomático habitual.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Consultar la ficha técnica autorizada para una descripción completa de las interacciones:

- **Inhibidores de la glucoproteína-P:** metadona es un sustrato de la glucoproteína-P, por lo tanto, todos los fármacos que lo inhiban (quinidina, verapamilo) pueden aumentar la concentración sérica de metadona.
- **Fármacos que modifican el pH urinario.** Los fármacos que acidifican o alcalinizan la orina pueden alterar la eliminación de metadona, puesto que el aclaramiento de metadona se incrementa a pH ácido y se reduce a pH alcalino.
- El aclaramiento de metadona disminuye con **medicamentos que inhiben la actividad de la isoenzima CYP3A4** del citocromo P450, tales como algunos inhibidores de proteasas (principalmente ritonavir, indinavir y amprenavir); antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, claritromicina o troleandromicina); azoles antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, miconazol y fluconazol).
- **Fármacos que inducen la activación del citocromo** (ejemplo: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina y algunos medicamentos del virus de la inmunodeficiencia humana) pueden incrementar la tasa de metabolismo de metadona y potencialmente disminuir sus niveles séricos.
- **Agonistas/antagonistas opiáceos:** naloxona y naltrexona antagonizan la acción de metadona.
- **Antidiarreicos y antimuscarínicos:** pueden producir estreñimiento grave y mayor depresión del SNC.

El riesgo de metadona de prolongar el intervalo QT puede verse aumentado cuando se administra con medicamentos que producen alteraciones electrolíticas y con aquellos que afectan la conducción cardiaca como antiarrítmicos de la clase IA (quinidina, disopiramida y procainamida) y de clase III (amiodarona, sotalol); antidepresivos (amitriptilina, maprotilina), antipsicóticos, moxifloxacino, etc.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes (pueden ser diferentes según presentación comercial; consultar ficha técnica específica):

- Comprimidos: lactosa, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, dióxido de sílice coloidal y estearato magnésico.
- Solución oral: glicerol, benzoato de sodio, ácido cítrico monohidrato, aroma de limón, agua purificada y sacarosa.
- Solución inyectable: cloruro de sodio.

Conservación: solución inyectable no conservar a temperatura superior a 25 °C.

Disponibles solución oral, comprimidos, solución inyectable.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 26/06/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 20.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- APPM Master Formulary 2020 (5th edition). The Association of Paediatric Palliative Medicine Master Formulary 5th edition 2020. Disponible en: https://www.togetherforshortlives.org.uk/resource/appm-master-formulary-2020-5th-edition/
- Fife A, Postier A, Flood A, Friedrichsdorf SJ. Methadone conversion in infants and children: Retrospective cohort study of 199 pediatric inpatients. J Opioid Manag. 2016;12(2):123-130. doi:10.5055/jom.2016.0324
- Friedrichsdorf SJ, Kang TI. The management of pain in children with life-limiting illnesses. Pediatr Clin N Am. 2007;54:645-672.
- González-Barboteo J, Juliá-Torras J, Serrano-Bermúdez G. Manual de Rotación de Opioides en el paciente oncológico. 1.ª edición. Madrid: Enfoque Editorial SC; 2012.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System; 1974-2012 [consultado en junio 2020]. Disponible en: http://www.thomsonhc.com/home/dispatch

Fecha de actualización: febrero 2022.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).