

# BOLETÍN CIME

(Centro de Información sobre Medicamentos)

## Área De Farmacia

### METADONA CLORHIDRATO

Es un agonista opiáceo, derivado sintético del difenilheptano.

#### MECANISMO DE ACCIÓN

Se une a los receptores opiáceos  $\mu_1$ ,  $\mu_2$  y  $\kappa$  en el sistema nervioso central. También puede afectar la liberación de varios de otros neurotransmisores endógenos, incluyendo acetilcolina, norepinefrina, dopamina y sustancia P.

#### INDICACIONES

En nuestro Hospital restringido para **prevención del síndrome de abstinencia** en pacientes con uso prolongado de opiáceos:

- Con más de 7 días de tratamiento con opioides endovenosos.
- Con dosis total acumulada de fentanilo mayor de 1,5 mg/Kg o dosis equivalentes de morfina.

Además tiene acción preventiva sobre el síndrome de abstinencia por benzodiazepinas a igual dosis que para opiáceos.

#### VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral . Existen otras vías de administración pero sólo nos referiremos a la vía oral por el uso restringido en nuestro Hospital.

#### FARMACOCINÉTICA

- **Absorción:** Es bien absorbido por vía oral.
- **Biodisponibilidad:** 70 - 80 %.
- **Comienzo de acción:** vía oral 30 - 60 minutos.
- **Duración de la acción:** vía oral 6-8 hs, con dosis repetidas aumenta a 22 - 48 hs.
- **Unión a proteínas:** 80 - 85 %, lo que explica sus efectos acumulativos y su baja eliminación.
- **Distribución:** Atraviesa la placenta. Aparece en leche materna.
- **Metabolismo:** Principalmente hepático.
- **Vida media plasmática:** 13 - 47 hs (promedio 25 hs).
- **Excreción:** Renal, orina con pH < 6 aumenta la excreción. Los metabolitos son también excretados en las heces por vía biliar.

#### DOSIS

Las dosis necesarias para prevenir la abstinencia son menores que las usadas para la analgesia.

**1ra. Etapa:** Titular la dosis para prevenir el síndrome de abstinencia sin generar efectos adversos.

1er., 2do., 3er. día se administrará una dosis inicial de 0,05 - 0,1 mg/Kg/dosis cada 6 horas controlando los efectos adversos especialmente sedación, síndrome de abstinencia y/o depresión respiratoria. En caso de persistir con síntomas de síndrome de abstinencia se evaluará cada caso en particular y se podrá agregar hasta 2 dosis extras de rescate por día de 0,1 mg/Kg/dosis. Dosis máxima: 20 mg/dosis. Dosis máxima diaria: 40 mg.

Si aún persisten síntomas de síndrome de abstinencia considerar otra forma de destete de opiáceos.

Puede requerirse 1 - 2 dosis/día de medicación coadyuvante: hidrato de cloral 25 mg/Kg/dosis.

**2da. Etapa:** Administrar una dosis única.

Una vez alcanzado la dosis que evita el síndrome de abstinencia en 24 - 72 horas, al día siguiente se indicará una dosis única matinal igual al total de la medicación administrada el día inmediato anterior.

**3ra. Etapa:** Destetar en cinco días.

En los días posteriores se iniciará el descenso a razón de un 20% diario de la dosis total inicial.

En cinco días el paciente debe quedar sin medicar. Si los síntomas de abstinencia se presentan, el destete debe realizarse en forma más lenta.

**Comentario:** Es posible que la duración del weaning (descenso) con metadona sea menor en aquellos pacientes que reciben una dosis baja, con un descenso lento y/o con pocos días de administración opiáceos.

**Ajuste de dosis en insuficiencia renal:** Clearance de creatinina < 10 ml/min: administrar 50 % de la dosis normal.

Tabla I: Dosis

1RA. ETAPA	2DA. ETAPA	3RA. ETAPA	AJUSTE DE DOSIS EN I.R.
0,05 - 0,1 mg/kg/dosis/6 hs. Dosis máxima: 20 mg/dosis. Dosis máxima diaria: 40 mg	Dosis única matinal igual al total del día anterior.	Disminuir un 20% diario de la dosis total inicial.	Cl de Cr < 10 ml/min: 50% de la dosis normal.

## CONTRAINDICACIONES

- Alergia a metadona.
- Intolerancia oral.

## PRECAUCIONES

- Neonatos.
- Insuficiencia hepática.
- Enfermedades respiratorias.
- Dado el efecto acumulativo, la dosis y la frecuencia de administración deben ser reducidas con el uso repetido.

## TERATOGENICIDAD

Food and Drug Administration: Categoría B para el embarazo (estudios en animales no muestran riesgo, pero no hay estudios controlados en humanos; o estudios en animales muestran efectos adversos que no fueron confirmados en humanos en el primer trimestre y no hay evidencias de riesgo en los trimestres posteriores).

## REACCIONES ADVERSAS

Son similares a las de los opiáceos en general.

- Cardiovasculares:** Hipotensión, bradicardia, vasodilatación periférica.
- Sistema Nervioso Central:** Depresión del sistema nervioso central, aumento de la presión intracraneal, mareos, sedación.
- Endócrinos y Metabólicos:** Liberación de hormona antidiurética.
- Gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, constipación, xerostomía, espasmo tractobiliar.
- Genitourinario:** Espasmo del tracto urinario.
- Ocular:** Miosis.
- Respiratorios:** Depresión respiratoria.

## INTERACCIONES

- Carbamacepina (severidad menor):** Disminuye la efectividad de la metadona por el aumento del metabolismo hepático de ésta.
- Nevirapina:** Aumenta los riesgos de síntomas de abstinencia de opiodes (insomnio, dolor, náuseas, sudoración, ansiedad) por ser la nevirapina un inductor del citocromo P450, por lo tanto se debe aumentar un 100 % o 2 veces la dosis diaria de metadona para prevenir dichos síntomas.
- Difenilhidantoína:** Aumento del metabolismo de la metadona por lo que se requieren dosis más altas de metadona.
- Rifabutina:** Disminuye la efectividad de la metadona por la posible inducción del metabolismo.
- Rifampicina:** Idem rifabutina.
- Ritonavir:** Induce el metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4. Se requiere aumentar la dosis de metadona.
- Zidovudina:** Aumenta el riesgo de toxicidad de la zidovudina.
- Depresores del sistema nervioso central - Alcohol - Fenotiazinas- Antidepresivos tricíclicos:** Pueden potenciar los efectos adversos de la metadona.

## CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (15 - 20° C). Mantener el envase bien tapado; proteger de la luz.

## PRESENTACIÓN Y COSTOS

- Tableta por 5 mg : \$ 0,99
- Tableta por 10 mg : \$ 1,60
- Solución oral 10 mg/ml: en nuestro Hospital se prepara una solución al medio (5mg/ml) y se fracciona en frascos de 10 ml: \$ 0,50/ml.

## Bibliografía

- 1.Takemoto CK, Hodding JH, Krau DM. Pediatric Dosage Handbook. Lexi-Comp. Inc Hudson Ohio, 6th Ed, 1999-2000.
- 2.Micromedex, Inc. Volumen 100 1974-2000.
- 3.Medaxon. AHFS DI Plus First DataBank, 1999.
- 4.Bertotto E, Fiorito K, Moreno G. Protocolo de uso de Metadona en Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital de Pediatría Dr. "Juan P. Garrahan";2000.
- 5.Tobias JD: Sedation and Analgesia in Paediatric Intensive Care Patients Units: A Guide to Drug Selection and Use. Paediatrics Drugs 1999 Apr-Jun; 1(2): 109-26.
- 6.Fonsmark S, Rasmussen YH, Carl P: Occurrence of Withdrawal in Critically Ill Sedated Children. Crit Care Med 1999 Jan; 27 (1): 196-9.
- 7.Robertson RCH, Darsey E, Fortenberry JD et al.: Evaluation of an opiate-weaning protocol using methadone in pediatric intensive care unit patients. Pediatr Crit Care Med 2000 1(2): 119-123.

Autoras: Farmacéuticas Norma Sberna y Mariel Pérez  
*Se agradece la revisión del Boletín al Dr. J. C. Vassallo.*