

Modalidades de rotación morfina a metadona en pacientes con dolor oncológico

Dra. Mercedes Patricia Papa*

Resumen

Introducción: la morfina continúa siendo la piedra fundamental en el tratamiento farmacológico del dolor por cáncer. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con escasa respuesta analgésica a este opiáceo o que desarrollan efectos colaterales intolerables. En ellos, la metadona se considera una buena alternativa analgésica dado que no tiene metabolitos activos y presenta amplia biodisponibilidad, aunque su larga e impredecible vida media y la falta de estandarización en las dosis equianalgésicas, hacen que su potencia y riesgo de toxicidad sea mayor de lo esperado.

Objetivo: analizar los fundamentos e indicaciones que justifican la rotación de opiáceos, realizando una puesta al día de las modalidades de rotación de morfina a metadona y viceversa propuestas para la práctica clínica. Se evalúa la evidencia existente acerca de tablas equianalgésicas y dosis provenientes de estudios de pacientes tolerantes y vírgenes de opioides.

Método: se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, PUBMED y COCHRANE de bibliografía en idioma inglés y español de la literatura publicada desde el año 1995 hasta el 2008 inclusive.

Conclusiones: de acuerdo con los datos disponibles, la rotación de opiáceos permite una mejoría clínica en más de 50% de los pacientes con dolor oncológico y pobre respuesta a un opioide.

Las tablas equianalgésicas deben ser consideradas como guías de trabajo que no reconocen la amplia variación interindividual a opioides. El proceso de alcanzar la dosis óptima debe ser altamente individualizado para cada paciente.

Palabras clave: *DOLOR - terapia.
MORFINA - administración y dosificación.
METADONA - administración y dosificación.*

Keywords: *PAIN - therapy.
MORPHINE - administration & dosage.
METHADONE - administration & dosage.*

* Anestesióloga. Terapia del Dolor y Cuidados Paliativos.
Departamento de Anestesiología. Médica Uruguaya.
Ex Asistente del Departamento y Cátedra de Anestesiología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Uruguay.
Correspondencia: Dra. Mercedes P. Papa
Araucana 1379. CP 11400. Montevideo, Uruguay.
Correo electrónico: papapatr@adinet.com.uy
Recibido: 27/4/09.
Aceptado: 29/6/09.

Introducción

La analgesia opioide continúa siendo la piedra fundamental del manejo del dolor por cáncer y la morfina la droga de elección para el tratamiento del dolor severo por su disponibilidad, costo y propiedades farmacológicas⁽¹⁾.

Sin embargo, cuando se utiliza morfina, existe un grupo de pacientes –que varía de 10% a 30%^(2,3)– en quienes se plantea la necesidad de rotar de opiáceo, sea por pobre respuesta analgésica⁽⁴⁾, por aparición de elementos de toxicidad⁽⁵⁾, o una combinación de ambos.

Nuestro objetivo es realizar una puesta al día de la rotación de morfina a metadona y viceversa. Haremos referencia a los fundamentos de su uso, indicaciones, y a los diferentes enfoques propuestos para la sustitución de opiáceos.

Método

Se realizó una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, PUBMED y COCHRANE de bibliografía en idioma inglés y español desde el año 1995 hasta 2008 inclusive. Se tomó como referencia el año 1995, dado que es cuando De Stoutz y Bruera presentan las primeras grandes series de pacientes con cáncer en los cuales se realiza rotación de opiáceos⁽⁶⁾.

Se desarrolló un método de búsqueda libre que incluyera las siguientes palabras y sus combinaciones: opiáceos, morfina, metadona, rotación, sustitución, equianalgesia y dolor por cáncer.

Fundamentos

Existen ciertas situaciones que conviene analizar separadamente dado que dan base racional a la rotación de opiáceos:

A) Variabilidad individual en la respuesta opioide

Se ha postulado que uno de los factores responsables de la gran variabilidad interindividual es la acumulación de metabolitos opiáceos.

Esto es válido sobre todo para la morfina cuyo metabolito M3G tiene escasa o nula actividad μ . Además de su posible rol antianalgésico, el M3G ha sido asociado junto con la morfina a la aparición de fenómenos de neurotoxicidad, aunque la evidencia sigue siendo conflictiva⁽⁷⁾.

La M6G también ha sido relacionada con síntomas de toxicidad como somnolencia, depresión respiratoria, náuseas crónicas y trastornos cognitivos⁽⁸⁾.

B) Síndrome de neurotoxicidad inducido por opiáceos

No podemos dejar de mencionarlo ya que es uno de los

efectos adversos limitantes de aparición más frecuente en aquellos pacientes que reciben altas dosis de opiáceos por períodos prolongados^(9,10). Consiste en la aparición de diversos elementos emergentes solos o combinados, de índole neuropsiquiátrica: trastornos cognitivos; somnolencia severa; alucinaciones/delirium; mioclonias/convulsiones o hiperalgesia/alodinia. Se ha observado su asociación frecuente con depleción de volumen, fallo renal y uso concomitante de medicación psicotrópica⁽¹¹⁾.

C) Desarrollo de tolerancia

Se caracteriza por la necesidad de aumentar la dosis de opiáceo para mantener el mismo efecto analgésico. El fenómeno puede ocurrir frente a los efectos farmacológicos relacionados a la toxicidad (somnolencia, náuseas, depresión respiratoria) así como frente al efecto analgésico⁽¹²⁾.

De todas maneras hay que tener en cuenta que en los pacientes con cáncer la necesidad de aumento de dosis responde, la mayoría de las veces, a la progresión de la enfermedad o a causas intercurrentes potencialmente reversibles (fracturas, infecciones, delirium, etcétera), por lo cual estas se deben descartar en forma sistemática antes de diagnosticar tolerancia.

La base racional de la sustitución opioide es el desarrollo de tolerancia cruzada incompleta, fenómeno complejo mediado por diferencias en la afinidad por receptores, diferencias en la eficacia del agonista sobre el receptor, procesos adaptativos de modulación y desensibilización de receptores y antagonismo del receptor NMDA⁽¹³⁾.

En algunos pacientes la respuesta pobre a la morfina puede provenir del desarrollo de tolerancia a su efecto analgésico, en tanto que no se desarrolla tolerancia a la aparición de efectos colaterales en la misma magnitud. Como consecuencia, el aumento de la dosis de morfina puede alcanzar un nivel en el cual los efectos adversos predominen. En estos casos, el beneficio de rotar de un opiáceo a otro dependería sobre todo de que la tolerancia cruzada al efecto analgésico resulte menor que la tolerancia cruzada a los efectos adversos⁽¹²⁾. La desventaja es que es imposible conocer de antemano si el balance analgesia-efectos adversos será aceptable luego de la rotación.

D) Metadona: una alternativa analgésica eficaz en el dolor oncológico

La metadona es un agonista μ sintético de excelente absorción oral y rectal, elevada eficacia analgésica, larga duración de acción, sin metabolitos activos que puedan acumularse en caso de falla renal, bajo costo, y disponibilidad de diversas formulaciones. Por otro lado, sus propiedades antagonistas del receptor NMDA podrían tener

un rol importante en reducir el desarrollo de tolerancia en pacientes tratados con otros opioides^(14,15).

Esto la hace una buena alternativa analgésica a la morfina en los pacientes con dolor oncológico, en los que la necesidad de aumento de analgesia opioide muchas veces va de la mano con la aparición de elementos de neurotoxicidad.

A pesar de las ventajas vinculadas a su utilización, cuando se prescribe esta droga es necesario tener en cuenta sus aspectos farmacológicos:

- Gran variabilidad interindividual en su farmacocinética.
- Larga e impredecible vida media con lenta fase de eliminación (vida media beta de 15 a 60 horas), lo que causa acumulación de la droga y puede resultar en toxicidad⁽¹⁴⁾.
- Potencial toxicidad retrasada (resulta de la acumulación de metadona en los tejidos y representa uno de los principales desafíos de su titulación).
- Conocimiento limitado acerca del ratio de dosis equianalgésica con otros opioides cuando se hacen rotaciones en pacientes que ya están recibiendo opiáceos⁽¹⁶⁾. La metadona es un agonista μ -delta y la morfina un agonista μ , por lo tanto las dosis de metadona tendrían que ser más pequeñas que lo esperado en los pacientes que son parcialmente tolerantes a altas dosis de morfina.
- Por las razones antedichas, la metadona es más potente de lo que se suponía previamente y aun más potente en los pacientes que reciben altas dosis de morfina, por lo que debe continuar siendo investigada⁽¹⁷⁾.

Indicaciones

La necesidad de rotar opiáceos puede ocurrir en las siguientes situaciones clínicas^(18,19):

- Dolor controlado, pero el paciente experimenta efectos adversos intolerables.
- Dolor imposible de controlar con aumento de dosis dada la aparición de efectos adversos.
- El dolor es imposible de controlar aumentando la dosis del opiáceo aunque la droga no produce efectos adversos. Destacamos que este último punto es controversial, ya que mayores aumentos de la droga podrían alcanzar la analgesia apropiada; sin embargo, una escalada rápida en la dosis ha sido reconocida como un factor negativo en la respuesta clínica.

Para la prevención y el control de las situaciones expuestas previamente han sido propuestas varias estrategias^(16,20), de las cuales haremos referencia a la última de las opciones terapéuticas.

- Hidratación y corrección de eventuales alteraciones del medio interno.
- Ampliación de la ventana terapéutica con un manejo

más agresivo de los efectos adversos (por ejemplo: uso de psicoestimulantes en la sedación por opiáceos).

- Cambio en la vía de administración.
- Utilización de drogas adyuvantes (bifosfonatos, corticoides, antiinflamatorios no esteroides) o procedimientos invasivos (catéteres peridurales, bloqueos nerviosos) que disminuyan los requerimientos de opioides.
- Rotación de opioides.

La selección de el o los procedimientos se basa en el juicio clínico del equipo actuante, fundamentado en el análisis del mecanismo fisiopatológico del dolor y las posibles pautas de tratamiento planteadas.

Rotación morfina a metadona

A pesar de que en los últimos diez años la rotación de opiáceos se ha convertido en una práctica cada vez más frecuente, los datos de la bibliografía son difíciles de estandarizar.

Los beneficios de la utilización de metadona como alternativa analgésica a la morfina se basan en que se trata de una droga liposoluble, sin metabolitos activos, sumado a que no se acumula en los pacientes con disfunción renal dado que su excreción es primariamente fecal. Los reportes iniciales de la rotación a metadona en pacientes con cáncer mostraron una reducción dramática de la dosis, así como mejoría del dolor y disminución de la neurotoxicidad⁽²¹⁾.

El problema más importante que surge en su aplicación es determinar la dosis equianalgésica en pacientes que presentan una pobre respuesta opioide con balance desfavorable entre analgesia y efectos adversos⁽²²⁾. El ratio de dosis entre morfina y metadona varía extensamente de acuerdo con la exposición previa a opioides. La metadona puede ser hasta diez veces más potente en pacientes que reciben dosis diarias mayores de 500 mg de morfina que en aquellos que reciben menos de 100 mg de morfina diarios⁽¹⁴⁾.

Las tablas equianalgésicas existentes reportan ratios entre morfina oral y metadona oral sumamente variables. El término dosis ratio-equianalgésica se refiere a la relación entre la dosis de dos opioides requerida para producir el mismo efecto analgésico. Sin embargo, en la práctica clínica este concepto es impracticable, ya que justamente no es el objetivo clínico alcanzar el mismo nivel de analgesia al pasar de un opioide a otro, sino mejorarlo y, además, el concepto no tiene en cuenta los cambios debidos a efectos adversos^(18,23).

Modalidades de rotación a metadona

Como se mencionó previamente, un aspecto esencial es el cálculo de la dosis equianalgésica. Por otra parte, la dosis

de inicio del opioide alternativo no está claramente definida, ya que depende de múltiples factores, incluyendo respuesta individual, mecanismo del dolor y grado de tolerancia cruzada.

En todos los casos el proceso se inicia calculando la dosis diaria total de morfina que recibe el paciente en 24 horas, incluyendo las dosis de rescate.

Hay dos maneras de realizar la rotación: gradual y rápida o directa.

A) Rotación gradual de morfina a metadona

Se recomienda en aquellos pacientes que están recibiendo dosis elevadas de opioides, en los que hay mayor potencial de toxicidad.

Un enfoque de rotación con la dosis equianalgesica de metadona basada en la dosis previa de morfina es utilizado por Ripamonti en su artículo⁽¹⁴⁾, donde el esquema de rotación propuesto que se cita en la tabla 1 es de los más usados actualmente.

Utilizando este método se confirma que la dosis ratio equianalgesica morfina-metadona aumenta en pacientes tolerantes a altas dosis de morfina y se recomienda precaución al efectuar la rotación, sobre todo en estos pacientes que se enfrentan a mayor riesgo de toxicidad, dada la elevada potencia de la metadona y su larga vida media de eliminación.

En pacientes que reciben más de 100 mg diarios, una de las modalidades de rotación propuesta y avalada por un estudio prospectivo y multicéntrico en más de 100 pacientes con cáncer se basa en la rotación gradual durante tres días^(24,25).

Este esquema de rotación se resume en la tabla 2.

En este esquema, si bien la reducción de morfina se realiza en forma progresiva hasta su suspensión, la administración gradual de metadona no siempre se incrementa de acuerdo al cálculo obtenido en los primeros días, sino que las modificaciones se condicionan a un balance es-

tricto entre analgesia y toxicidad debido a que la potencia relativa de la metadona puede aumentar con las dosis repetidas.

B) Rotación rápida morfina-metadona

Este esquema de rotación permite beneficiarse de la tolerancia asimétrica entre opioides y eliminar rápidamente los metabolitos de la morfina.

Implica la suspensión de la morfina y la administración inmediata de una dosis de metadona oral guiada por tablas de conversión equianalgesica y dividida en tres dosis.

Mercadante y colaboradores utilizan un ratio morfina-metadona fijo 5:1 en un estudio prospectivo llevado a cabo

Tabla 1. Ratios equianalgesicos morfina-metadona de acuerdo a dosis previas de morfina oral

<i>Dosis previa de morfina en 24 horas</i>	<i>Ratio recomendado morfina oral : metadona oral*</i>
Menos de 90 mg	4:1
90-300 mg	8:1
Mayor de 300 mg	12:1

* La dosis de metadona se administra dividida en tres tomas. La dosis de inicio sólo se aumenta progresivamente en los siguientes días si el paciente experimenta dolor moderado a severo. Los episodios de dolor transitorio se manejan con opiáceos de acción corta. En cuanto a la morfina, la dosis diaria se disminuye 30% durante el primer día de la rotación y es reemplazada por metadona según ratios equianalgesicos. Durante el día 2, si el control del dolor es bueno, se continúa disminuyendo 30% adicional. Durante el día 3 la morfina se discontinúa y el paciente se mantiene con metadona.

Tabla 2. Método de rotación a metadona en tres días

<i>Dosis morfina equivalente > 100 mg*</i>		<i>Dosis de metadona†</i>
Día 1	Reducción de 30%-50%	Reemplazar opioides usando ratio morfina-metadona 10:1
Día 2	Reducción adicional 30%-50% de la dosis	Aumentar metadona si hay dolor moderado a severo. (Dolor transitorio manejado con opioides de rescate).
Día 3	Discontinuar	Mantener metadona cada ocho horas. Rescate: 10% de la dosis diaria de metadona

*Dosis morfina equivalente menor a 100 mg: suspensión inmediata de morfina y administrar metadona 5 mg cada ocho horas

† La dosis total de metadona se da dividida en tres tomas diarias (cada ocho horas)

con 24 pacientes, en un intento de acortar el tiempo necesario para llegar a un estado de equilibrio con una analgesia de buena calidad⁽¹²⁾.

Los autores reportan que este esquema de administración permite mejoría de la situación clínica a las 24 horas del cambio con una tendencia a mayores requerimientos de metadona en aquellos pacientes que recibían menores dosis de morfina previo al cambio (menos de 90 mg diarios), en tanto que en los pacientes con dosis mayores de morfina la cantidad de metadona necesitó reducirse. El proceso requirió un contacto estrecho con el paciente y su familia para detectar efectos adversos (somnia, depresión de conciencia, depresión respiratoria, confusión, náuseas/vómitos, etcétera) y ajustar dosis.

Por lo tanto, la dosis ratio morfina-metadona 5:1 sería aplicable en forma segura en aquellos pacientes que reciben bajas dosis de morfina previas, menores a 90 mg/día.

Otro método con discontinuación inmediata de morfina que ha sido usado con éxito en pacientes con escaso control del dolor o efectos adversos se muestra en la tabla 3.

Este esquema propuesto también por Mercadante y colaboradores fue realizado a partir de un estudio prospectivo de 52 pacientes con cáncer⁽²⁶⁾, y además titula la metadona teniendo en cuenta la dosis previa de morfina. En este ensayo clínico, la rotación fue efectiva para 80% de los pacientes, alcanzándose analgesia efectiva con disminución de efectos colaterales luego de un promedio de 3,5 días. (Usando este método, los autores reportan 20% de aumento en la dosis inicial de metadona con respecto a las dosis equianalgésicas en el grupo de pacientes con dolor no controlado por la morfina).

Rotación metadona a morfina

Actualmente existe un pequeño número de estudios que involucran rotación desde metadona a otro opioide⁽²⁷⁻²⁹⁾. De estos reportes surge que no hay una correlación con la

dosis de metadona previa al alcanzar la dosis de equilibrio con morfina. Esta variabilidad podría explicarse no solo por el pequeño número de pacientes estudiados, sino por tolerancia cruzada, propiedades anti NMDA de la metadona o eliminación de metabolitos.

Interesa destacar el artículo de Walker y colaboradores⁽²⁷⁾, que evalúa en forma retrospectiva 39 pacientes que requirieron rotación de metadona a un opioide alternativo. La dosis de metadona sumada a la de otros opioides que recibiera el paciente fue convertida a la dosis equivalente de morfina oral (DEMO) utilizando ratios preestablecidos. Posteriormente, se correlacionó la dosis de metadona con la DEMO estable obtenida luego de la rotación para metadona oral e intravenosa.

Los autores encontraron que la metadona intravenosa es 13,5 veces más potente que su equivalente expresado en morfina oral y que la metadona oral es 4,7 veces más potente que el opioide oral equivalente. El tiempo medio en alcanzar una dosis estable con el nuevo opioide fue de 2,5 días, no encontrándose una relación entre la dosis de metadona previa y la del nuevo opioide. Sugieren precaución en el uso de las dosis ratio que surgen de este estudio hasta que aparezcan nuevos datos, utilizando ratios más conservadores para evitar sobredosis.

Conclusiones

- De acuerdo con los datos disponibles la rotación de opioides puede resultar en mejoría clínica en más de 50% de los pacientes con dolor crónico oncológico y pobre respuesta a un opiáceo. La razón del cambio también podría influir en la dosis final; hay diferencias en las dosis alcanzadas en los pacientes en que se define la rotación por dolor poco controlado y aquellos con dolor bien controlado pero efectos adversos limitantes.
- El monitoreo durante la rotación es crucial, sobre todo si los pacientes se rotan desde una dosis previa elevada de opioides. El proceso de cambio es complejo y aun en manos experimentadas pueden ocurrir casos serios de toxicidad, sobre todo en pacientes que han sido expuestos a altas dosis de opioides antes de la sustitución por metadona⁽²⁵⁾.
- Los enfoques que utilizan dosis de cebado con metadona de modo de anticipar los resultados analgésicos⁽¹²⁾, deberían reservarse a centros especializados que puedan ofrecer un monitoreo cercano del paciente con rápida respuesta en el caso de aparición de efectos adversos.
- Aunque no existe una modalidad ideal, consideramos que frente a un paciente en el que se plantea una rotación, se deben tener en mente las recomendaciones realizadas por Pereira y colaboradores⁽³⁰⁾, entre las que

Tabla 3. Método de discontinuación inmediata y rotación a metadona	
Morfina	Dosis de metadona*
Día 1 suspender	4:1 (morfina <90 mg/día) 8:1 (morfina 90-300 mg/día) 12:1 (morfina >300 mg/día)
* Dosis de metadona dividida en tres tomas. El ratio dado es para morfina: metadona Rescate: 1/6 de la dosis diaria de metadona.	

destacamos por su aplicación clínica:

- Las tablas equianalgésicas son guías útiles pero no reconocen la presencia de amplia variación interindividual en la sensibilidad a opioides. El fenómeno de tolerancia cruzada incompleta entre opioides permite prever una potencia anticipada del nuevo opioide, por lo cual al rotar opioides se recomienda una disminución de 30%-50% en la DEMO inicial calculada.
- Los ratios morfina a metadona dependen de la dosis previa de opioide. Los datos prospectivos permiten recomendar los sugeridos por Ripamonti y colaboradores presentados en la tabla 1.

Summary

Introduction: morphine continues to be the fundamental stone in pharmacological treatment of oncologic pain. However, there is a group of patients who present an inadequate analgesic response to this opioid analgesic or develop unbearable side-effects. For them, methadone seems to be a good analgesic alternative, since it does not contain active metabolites and presents wide bioavailability, although its long and unpredictable average life and the lack of standardization in equianalgesic dose result in their drug potency and toxicity risk to be higher than expected.

Objective: to analyse the fundamentals and prescriptions that justify rotating to opioids, by providing an update of the modalities of rotation from morphine to methadone and viceversa, that are suggested for clinical practice. We assessed the existing evidence concerning equianalgesic tables and doses taken from studies of patients who tolerated opioids and patients who had never taken opioids.

Method: we studied bibliography published in English and Spanish in the MEDLINE, PUBMED and COCHRANE databases, from 1995 through 2008.

Conclusions: according to the data available, opioid switching enables clinical improvement in over 50% of patients with oncologic pain who had a poor response to opioids.

Equianalgesic tables must be regarded as guidelines that ignore the wide interindividual variation to opioids. The process geared to achieving the best dose must be highly individualized.

Résumé

Introduction: la morphine reste le choix fondamental pour le traitement pharmacologique de la douleur cancéreuse. Cependant, il existe un groupe de patients ayant une réponse analgésique restreinte à cet opioïde ou des effets secondaires intolérables. Pour eux, la méthadone est une bonne alternative analgésique car elle n'a pas de metaboli-

tes actifs et présente une vaste biodisponibilité, quoique sa longue durée et le manque de standardisation aux doses analgésiques accentuent sa puissance et sa toxicité.

Objectif: analyser les fondements et les indications d'alternance des opioïdes, au moyen d'une mise à jour des modalités de rotation de morphine à méthadone et vice-versa proposées pour la pratique clinique. On évalue les données existantes sur des tableaux de posologies et d'équivalences analgésiques provenant de patients tolérants et vierges d'opioïdes.

Méthode: on a fait une recherche dans les banques de données MEDLINE, PUBMED et COCHRANE en anglais et en espagnol de la littérature publiée entre 1995 et 2008.

Conclusions: selon l'information disponible, l'alternance des opioïdes permet une amélioration clinique chez plus de 50% des patients à douleur oncologique et à pauvre réponse à un opioïde.

Les tableaux d'équivalence analgésique doivent être considérés en tant que guides de travail qui ne contemplent pas la vaste variabilité individuelle aux opioïdes. La posologie optimale devra être fixée pour chaque patient en particulier.

Mots-clés: opioïdes, doses d'équivalence analgésique, rotation d'opioïdes, douleur chronique oncologique, neurotoxicité.

Resumo

Introdução: a morfina continua sendo a pedra fundamental do tratamento farmacológico da dor por câncer. No entanto, existe um grupo de pacientes com pouca resposta analgésica a este opiáceo ou que apresenta efeitos colaterais intoleráveis. Para esse grupo de pacientes a metadona é considerada uma boa alternativa analgésica, pois não gera metabólitos ativos e apresenta ampla biodisponibilidade, embora sua vida média prolongada e imprevisível e a falta de padronização das doses equianalgésicas fazem com que sua potência e o risco de toxicidade sejam maiores que o esperado.

Objetivo: analisar os fundamentos e as indicações que justificam a rotação de opiáceos, fazendo uma atualização da literatura sobre as formas de rotação de morfina a metadona e vice-versa propostas para a prática clínica. Faz-se uma avaliação da evidência existente sobre tabelas equianalgésicas e doses propostas por estudos com pacientes tolerantes e sem utilização prévia de opioïdes.

Método: fez-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Medline, PubMed e Cochrane em inglês e espanhol da literatura publicada no período 1995-2008 inclusive.

Conclusões: de acordo com os dados encontrados, a rotação de opiáceos permite uma melhora clínica em mais de 50% dos pacientes com dor oncológica e pouca resposta a um opioïde.

As tabelas equianalgésicas devem ser consideradas como guias de trabalho que não reconhecem a grande variação individual aos opióides. O processo para chegar à dose ótima deve ser feito em forma individualizada para cada paciente.

Bibliografía

- World Health Organization. Cancer pain relief. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1996.
- Mejía GE, Infante G, Delgado E. Rotación de morfina a metadona en domicilio: descripción de 4 casos. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 14(7): 486-9.
- Quigley C. Cambio de opiáceo para mejorar el alivio del dolor y la tolerancia del fármaco (Cochrane Review). In: *La Biblioteca Cochrane Plus*, Issue 3, CD004847.
- Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, Mc Quay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *J Clin Oncol* 2001; 19(9): 2542-54.
- Ripamonti C, Bruera E. CNS adverse effects of opioids in cancer patients: guidelines for drug treatment. *CNS Drugs* 1997; 8(1): 21-37.
- de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(5): 378-84.
- Penson RT, Joel SP, Bakhshi K, Clark SJ, Langford RM, Slevin ML. Randomized placebo-controlled trial of activity of morphine glucuronides. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68(6): 667-76.
- Andersen G, Christrup L, Sjogren P. Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long term treatment: an update. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(1): 74-91.
- Bruera E, Pereira J. Neuropsychiatric toxicity of opioids. In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management*, Vol.8. Seattle: IASP Press, 1997: 717-37.
- Centeno C, Sanz A, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med* 2004; 18(3): 184-94.
- Centeno C, Bruera E. Tratamiento y Prevención del síndrome de Neurotoxicidad inducido por opióides. *Med Pal* 1999; 6: 56-76.
- Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from Morphine to Methadone in cancer patients with poor response to Morphine. *J Clin Oncol* 1999; 17(10): 3307-12.
- Mercadante S. Opioid rotation in cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86(9): 1856-66.
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose-ratio? *J Clin Oncol* 1998; 16(10): 3216-21.
- Mancini I, Lossignol DA, Body JJ. Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Curr Opin Oncol* 2000; 12(4): 308-13.
- Mammana G, Bertolino M. Rotación o sustitución. In: Leone F, eds. *Guía para la utilización de analgésicos opióides* Buenos Aires: La Letra, 2004: 119-68.
- Nicholson Alexander B. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. No. CD003971. DOI: 10.1002/14651858.CD003971.pub2.
- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(4): 304-15.
- Indelicato RA, Portenoy RK. Opioid rotation in the management of refractory cancer pain. *J Clin Oncol* 2002; 20(1): 348-52.
- Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly responsive cancer pain. Part 1: clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001; 21(2): 144-50.
- Fainsinger RL, Louie K, Belzile M, Bruera E, Hanson J. Decreased opioid doses used on a palliative care unit. *J Palliat Care* 1996; 12(4): 6-9.
- Ripamonti C, De Conno F, Groff L, Belzile M, Pereira J, Hanson J, et al. Equianalgesic dose/ratio between methadone and other opioid agonists in cancer pain: comparison of two clinical experiences. *Ann Oncol* 1998; 9(1): 79-83.
- O'Bryant CL, Linnebur SA, Yamashita TE, Kutner JS. Inconsistencies in opioid equianalgesic ratios: clinical and research implications. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2008; 22(4): 282-90.
- Bruera E, Rico MA, Bertolino M, Moyano J, Allende S, et al. A prospective, open study of oral methadone in the treatment of cancer pain. In: Devor M, Rowbotham MC and Weisenfeld-Hallin Z., eds. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 2000: 957-63.
- Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer pain: a review. *J Palliat Med* 2002; 5(1): 127-38.
- Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Bofi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19(11): 2898-904.
- Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med* 2008; 11(8): 1103-8.
- Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera E. Dose ratio between morphine and methadon in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer* 1998; 82(6): 1167-73.
- Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol* 2003; 1(3): 216-20.
- 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 Symptom Manage* 2001; 22(2): 672-87.