

REVISIÓN

Uso de metadona en el anciano con dolor oncológico: una revisión sistemática

Miren Taberna^a, Christian Villavicencio-Chávez^{b,c,d} y Jesús González-Barboteo^{b,c,e,f,*}

^a Servicio de Oncología Médica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duràn i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Cuidados Paliativos, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duràn i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Grup de Cures Pal·liatives, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Facultat de Medicina, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España

^e Càtedra de Cures Pal·liatives-Centre d'Estudis Sanitaris i Socials, Universitat de Vic, Vic, España

^f Comisión de Oncogeriatría, Institut Català d'Oncologia, Hospital Duràn i Reynals, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de mayo de 2013

Aceptado el 30 de agosto de 2013

On-line el 21 de enero de 2014

Palabras clave:

Metadona

Dolor

Anciano

Neoplasia

R E S U M E N

Objetivo: Identificar el uso clínico de la metadona como analgésico en el manejo del dolor oncológico en ancianos.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre el uso específico de la metadona en ancianos con dolor oncológico en las bases de datos MEDLINE, COCHRANE DATABASE y SCOPUS. Se llevó a cabo una segunda búsqueda en MEDLINE de estudios clínicos y revisiones sistemáticas del uso de metadona en dolor oncológico, seleccionando aquellos en los que la edad media de los pacientes fuese ≥ 65 años.

Resultados: En la primera búsqueda se obtuvieron 4 artículos y de la segunda 7 estudios, ninguno de ellos específicos del uso de la metadona en ancianos con cáncer.

Conclusiones: No existen datos suficientes del uso de la metadona como analgésico en el anciano con cáncer. Dadas sus peculiaridades características farmacológicas es necesario su uso por personal experto. Se proponen unas recomendaciones para su empleo como analgésico en el tratamiento del dolor oncológico en el anciano.

© 2013 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Use of methadone in the elderly with cancer pain: A systematic review

A B S T R A C T

Objective: To identify the clinical use of methadone as an analgesic in the management of cancer pain in elderly patients.

Material and methods: We performed a systemic review of the literature on the specific use of methadone in elderly with cancer pain in MEDLINE, COCHRANE DATABASE and SCOPUS. A second search was conducted in MEDLINE to look for clinical trials and systematic review of the use of methadone in cancer pain, selecting only those in which the mean age of patients was ≥ 65 years old.

Results: Four articles were obtained in the first search, and from the second 7 clinical trials, none of them specific to methadone use in elderly patients with cancer.

Conclusions: There are insufficient data on the use of methadone as an analgesic in the elderly with cancer. Given its pharmacological characteristics it must be used by trained personnel. Several recommendations are proposed for its use as an analgesic in the treatment of cancer pain in the elderly.

© 2013 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El número de pacientes ancianos con cáncer se va incrementando con el envejecimiento de la población; de hecho, los ancianos

constituyen el grupo de población que padece con más frecuencia cáncer¹. El 50% de los tumores se diagnostican en pacientes de 70 años o más². Por otra parte, el 80% de los pacientes con cáncer avanzado presentarán dolor moderado o severo a lo largo de su enfermedad^{3,4}.

El manejo farmacológico del dolor en el anciano es complicado dadas las diferencias en la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los fármacos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgonzalez@iconcologia.net (J. González-Barboteo).

En los últimos años se ha incrementado el interés por el uso de la metadona en pacientes con dolor.

La metadona es un opiáceo sintético de la clase estructural de las difenilpropilaminas⁵ (fig. 1). Es un potente agonista de los receptores opioides μ , κ y δ ⁶. Posee un efecto antagónico sobre el receptor N-metil-D-aspartato e inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina⁷⁻⁹. Su acción agonista μ le confiere su principal actividad analgésica. Su acción sobre los receptores N-metil-D-aspartato y la inhibición sobre las monoaminas sugieren que puede tener un papel relevante en el tratamiento del dolor neuropático¹⁰.

La metadona es un fármaco básico y lipofílico, características que favorecen una buena absorción por cualquiera de las vías de administración. Administrada oralmente, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal con una biodisponibilidad media del 80%^{11,12}. Se distribuye rápidamente (2-3 h) seguido de una fase de eliminación lenta (15-60 h)¹¹, pudiendo ser más elevada en ancianos (hasta 120 h)¹³. Se alcanza un nivel estable del fármaco hacia los 7-14 días de haberlo iniciado. Tiene un elevado volumen de distribución (3,59 L/kg). Se une en un porcentaje elevado (60-90%) a proteínas plasmáticas, principalmente la α -glucoproteína^{14,15}. Su administración repetida produce una acumulación en los tejidos grasos que favorece su alto volumen de distribución y su fuerte unión a proteínas plasmáticas¹⁴. Estas características le confieren una vida media plasmática elevada de aproximadamente 24 h [13-100 h]¹⁴. Es metabolizada por N-metilación en el hígado y la pared intestinal a través del citocromo P450¹¹, lo que implica un importante riesgo de interacciones farmacológicas. Se elimina principalmente por vía renal (30%) y biliar (60%)¹⁴, de tal manera que su eliminación no se afecta sustancialmente en casos de insuficiencia renal o hepática¹⁶.

Su efectividad como analgésico en el control del dolor oncológico está ampliamente estudiada¹⁷⁻¹⁹. Sin embargo, su uso en los ancianos no está bien definido, recomendándose a personal experto²⁰.

El objetivo de este artículo es ofrecer al lector una revisión sistemática de la literatura. Asimismo, se proponen unas recomendaciones de uso en pacientes ancianos con cáncer avanzado.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos: MEDLINE (1960-2011), COCHRANE DATABASE (-2011) y SCOPUS (-2011). Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda y asociaciones entre ellos: «Methadone», «narcotics», «analgesics, opioid», «neoplasms», «chronic diseases», «aged», «geriatrics», «palliative care», «terminal care», «hospice care», «nursing homes» y «pain» (fig. 2).

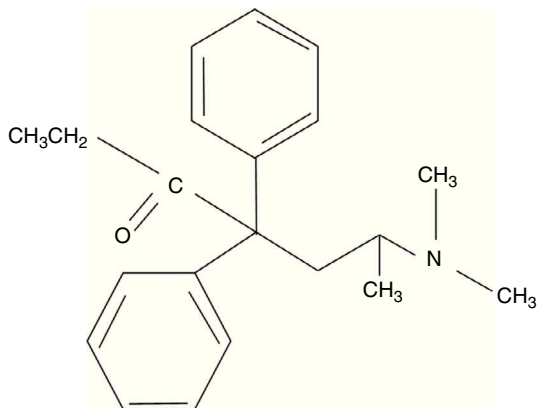


Figura 1. Estructura química de la metadona.

Se analizaron los abstracts de estos artículos y se seleccionaron aquellos que en el abstract aparecieran los siguientes aspectos: ancianos, metadona y dolor oncológico. Los artículos fueron revisados por 2 revisores (MT y CVC) de manera independiente. En caso de existir alguna duda, un tercer revisor (JGB) analizaba el documento.

Ante la escasez de información encontrada se realizó una búsqueda sistemática de estudios clínicos, ensayos clínicos y metaanálisis en MEDLINE(1960-2012) que incluía los términos «Methadone», «Neoplasms» y «Pain» con el objetivo de identificar la respuesta analgésica y los efectos secundarios aparecidos de forma específica dentro de la población mayor de 65 años incluida en estos estudios. Se siguió la misma metodología que en la primera revisión. Dos revisores (MT y JGB) analizaron los abstracts de los documentos seleccionados siguiendo los siguientes criterios: estudios clínicos, ensayos clínicos o metaanálisis sobre el uso de la metadona para el tratamiento del dolor oncológico y que la muestra de dichos estudios tuviese una edad media $\geq$ 65 años.

En ninguna de las 2 revisiones hubo discrepancias entre las selecciones de los artículos.

Resultados

En la primera búsqueda se revisaron 497 artículos en MEDLINE, 859 en SCOPUS y 19 en COCHRANE, de los cuales 4 artículos cumplieron los criterios definidos (tabla 1). En la búsqueda de ensayos clínicos se analizaron 66 estudios en los que en 7 trabajos la edad media de la población estudiada fue $\geq$ 65 años, ninguno de ellos dirigido de manera específica a la población anciana. De estos 7, en 2 se mencionaba un uso específico de metadona en ancianos (tabla 2).

La información obtenida se resume en los apartados siguientes. Se ha completado con otras referencias relacionadas y textos referentes en analgesia y geriatría.

Discusión

En las búsquedas realizadas no hemos encontrado estudios específicos del uso de la metadona como analgésico en el anciano con cáncer. Los diferentes estudios de uso de la metadona en cáncer avanzado con poblaciones cuya edad media fue $\geq$ 65 años ($65 \pm 2,7$ - 67 ± 13) en un total de 134 pacientes estudiados no describen aspectos que diferencien la población anciana de la joven. Son estudios que abordan diferentes aspectos del tratamiento analgésico con metadona como la comparación del uso de morfina frente a metadona^{12,21}, uso concomitante de metadona y diclofenaco²², el uso de una ratio fija entre morfina y metadona (5:1)²³, el cambio de un opiáceo a metadona de forma inmediata (método «stop and go»)²⁴, el paso de metadona parenteral a oral²⁵ y uso de una ratio de conversión entre oxicodona y metadona²⁶ (tabla 2).

En cuanto a información referente a la población anciana destaca el estudio de Mercadante et al.²² en el cual evalúan el impacto del uso de diclofenaco en el consumo de metadona. En este estudio arbitrariamente aplican a los pacientes mayores de 70 años una dosis inicial de metadona inferior (3 mg/8 h) frente a la pauta de 5 mg/8 h administrada en pacientes más jóvenes. Observan que la administración de diclofenaco permite mejorar el dolor y disminuir las dosis de metadona. No analizan dichos resultados por edad.

En el estudio con mayor número de pacientes²¹ se analizan las diferencias existentes en el uso de morfina versus metadona en pacientes domiciliarios en relación a la eficacia en el control del dolor y la aparición de efectos secundarios. Dicho estudio muestra un control del dolor y efectos secundarios similares en ambos grupos aunque en el grupo de metadona presentan dosis más bajas de opiáceo y escasa necesidad de reajustar la dosis inicial. Tampoco existen datos sobre el anciano.

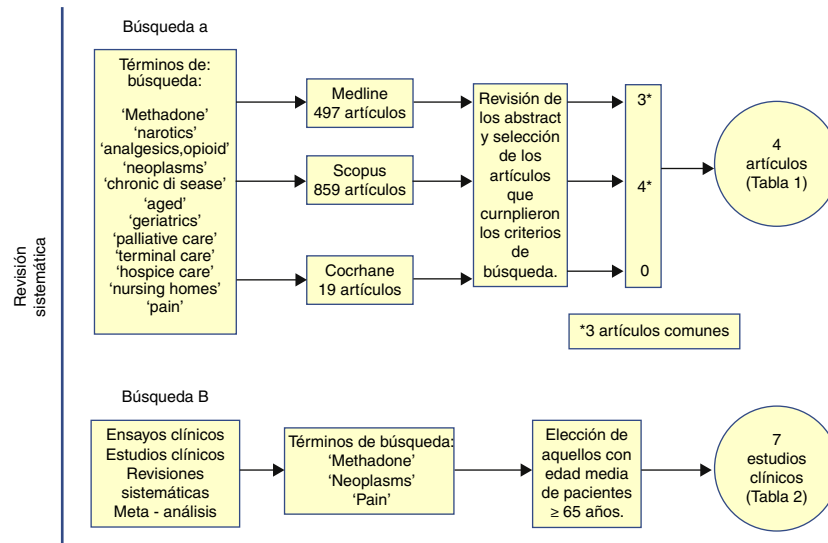


Figura 2. Diagrama de flujo búsqueda.

En el estudio en el cual la edad media de los pacientes fue superior (67 ± 2 años)²³ se analizó el efecto del cambio brusco con ratio fija de morfina a metadona 5:1. Los resultados señalan una mejoría significativa del dolor y de la toxicidad atribuida a la morfina en el 79% de los pacientes. Durante el seguimiento no se requirieron modificaciones de la pauta inicial de metadona en la mayoría de los pacientes. Los autores afirman que la ratio y el método de cambio de morfina a metadona propuestos son eficaces y seguros. No mencionan su efecto en ancianos.

Por último, hay que mencionar el estudio de González-Barboteo et al.²⁵ por su relevancia clínica. Corresponde a un estudio retrospectivo en el que se observan las dosis antes y después del paso de metadona por vía parenteral a vía oral, así como la aparición de efectos secundarios. Los autores recomiendan utilizar una ratio metadona parenteral oral 1: 1,2.

Esta escasez de información nos obliga a aplicar los conocimientos sobre la metadona en la población general y aspectos particulares de los opioides en la población anciana.

Uso de opioides en el paciente anciano

En el paciente anciano se producen una serie de cambios estructurales, bioquímicos y funcionales, que conllevan una serie de cambios en la farmacocinética y biodisponibilidad de los fármacos en el organismo²⁷. Entre estos cambios destaca una disminución progresiva de la tasa de filtración glomerular que puede provocar la acumulación de metabolitos activos como el morfín-3-glucurónico²⁸.

La reducción de la masa hepática junto con la de los niveles de monooxigenasas y citocromos provoca una reducción del 30–40% de la eliminación de los agentes metabolizados por el hígado. El envejecimiento afecta principalmente a las reacciones tipo I (enzimas del citocromo P450), mientras que rara vez influye en las reacciones tipo II (glucoronización), por lo que la biodisponibilidad de fármacos que se eliminan en el primer paso hepático se verá aumentada²⁹. Como consecuencia, hay un aumento de la biodisponibilidad oral, prolongación de la vida media y disminución del aclaramiento renal de metabolitos activos³⁰.

El aumento de edad se asocia a un incremento de la grasa y a una reducción total del volumen de agua, por lo que aumenta el volumen de distribución de fármacos lipofílicos (p. ej. metadona) y disminuye el volumen de distribución de fármacos hidrofílicos. Por otra parte, el estado nutricional de los ancianos frecuentemente no es óptimo y la albúmina sérica puede estar también disminuida, así como la concentración de hemoglobina. Todo ello condiciona un volumen de distribución reducido, con el consiguiente aumento de la concentración sérica y de la toxicidad³¹.

Los ancianos a menudo presentan un pH gástrico aumentado, una reducción de la movilidad gástrica e intestinal, y una disminución de la actividad enzimática y de la absorción. Estos cambios provocan tránsitos intestinales prolongados y estreñimiento. El uso de opioides empeora este cuadro³².

Existen pocos datos en la literatura en cuanto al uso específico de opioides en ancianos con dolor oncológico. Muchas de las recomendaciones de su uso clínico se basan en opiniones de expertos. Sus efectos secundarios han provocado que los facultativos sean reacios

Tabla 1
Artículos que cumplían los criterios elaborados en la búsqueda 1

Año	Autor ^(ref.)	Enfermedad	Tipo de estudio	Objetivo	Comentarios
2004	Sanz-Ortiz ²⁰	Cáncer y no cáncer	Revisión no sistemática de la literatura	Descripción tratamiento del dolor en el anciano frágil	Describe las características que debe reunir un opioide mayor para el tratamiento del anciano frágil
2005	Goldstein et al. ⁸⁷	Cáncer	Revisión no sistemática de la literatura	Descripción de tratamiento del dolor oncológico en el paciente anciano	-
2008	Delgado-Guay y Bruera et al. ⁸⁸	Cáncer	Revisión no sistemática de la literatura	Valoración global del dolor en el anciano con cáncer	Enfoque y valoración desde el punto de vista multidisciplinar
2008	Pergolizzi et al. ⁴³	Cáncer y no cáncer	Revisión de la bibliografía por comité de expertos	Obtener recomendaciones	Consenso realizado por múltiples expertos para el manejo del dolor severo en paciente anciano

Tabla 2Estudios clínicos sobre el uso de la metadona en dolor oncológico con muestras de pacientes con edades medias ≥ 65 años

Año	Autor ^(ref.)	Tipo de pacientes	N	Edad media (años)	Tipo de estudio	Objetivo estudio	Comentarios
1986	Gourlay et al. ¹²	Pacientes con cáncer metastásico	18	67 $\pm$ 13 (43-84) Grupo MTD	Estudio aleatorizado observacional	Comparar las propiedades farmacocinéticas y eficacia de la MTD y morfina	No datos sobre ancianos
1997	Mercadante et al. ²²	Pacientes con cáncer avanzado ambulatorios (home care/cect)	15	Mn: 66,4 (58-72)	Estudio abierto prospectivo	Evaluar la disminución en el consumo de opioide de diclofenaco con MTD oral	Régimen diferente en pacientes mayores de 70 años (3 mg/8 h vs. 5 mg/8 h) No diferencias en cuanto a la edad Mejoría significativa de los síntomas Disminución en el uso de MTD No datos específicos sobre ancianos
1998	Mercadante et al. ²¹	Pacientes domiciliarios con cáncer avanzado	40	65 $\pm$ 2,7	Estudio prospectivo aleatorizado	Evaluar los efectos analgésicos y adversos de la morfina frente a MTD en pacientes domiciliarios	No hay referencias sobre este sistema en cuanto a la edad
1999	Mercadante et al. ²³	Pacientes oncológicos ingresados y ambulatorios atendidos en una unidad de dolor	24	Mn: 67 $\pm$ 2	Estudio prospectivo cruzado	Evidenciar los efectos clínicos de un cambio brusco de morfina a MTD con una ratio fija de 5:1	No hay referencias sobre este sistema en cuanto a la edad
2003	Mercadante et al. ²⁴	¿	10	Mn 65,9	Estudio observacional prospectivo	Evaluar la concentración plasmática opioide en la ROP morfina a MTD	No referencias en cuanto a la edad
2008	González-Barboteo et al. ²⁵	Hospitalizados	8	Md 65,6	Retrospectivo	Evaluar ratio de conversión MTD vía parenteral: MTD vía oral	Método «stop and go» con ratio fija 5:1 No referencias en cuanto a la edad. Ratio 2:1 vs. 1:07
2012	Mercadante et al. ²⁶	Hospitalizados	19	65,9 $\pm$ 9,1	Prospectivo de cohortes	Evaluar los resultados y la ratio de conversión de la rotación de oxicodona a MTD	No datos sobre el paciente anciano Consideran que una ratio oxicodona:MTD 3,3:1 es adecuada

Md: media; Mn: mediana; MTD: metadona; ROP: rotación de opioides.

a su uso³³. Sin embargo, un uso correcto y el tener en cuenta una serie de precauciones permiten un uso correcto con escasa toxicidad. Existen estudios que comparan la eficacia y la tolerabilidad a los opioides, como el fentanilo transdérmico³⁴, la morfina³⁵ y la buprenorfina sublingual³⁶ donde se observa que los ancianos responden tan bien, o mejor, al tratamiento opioide que pacientes jóvenes. Al mismo tiempo, la percepción sensorial del dolor se encuentra bien preservada en los ancianos, pero la habilidad de expresar el dolor se altera, en especial con la demencia avanzada³⁷ hecho que no impide realizar una adecuada evaluación del dolor.

Si tenemos en cuenta la aparición de efectos secundarios hay que mencionar que la neurotoxicidad opioide puede parecer con mayor frecuencia en las personas ancianas en casos de dosis altas, periodos de exposición prologados, estado cognitivo límite o alterado previamente, deshidratación, insuficiencia renal y uso concomitante de psicotrópicos^{38–40}.

La aparición de depresión respiratoria se asocia a una titulación rápida, a interacción con otros fármacos depresores del SNC o a sobredosificación accidental. Todos los opioides son dosis-dependientes a la hora de inducir depresión respiratoria. El riesgo de desarrollar depresión respiratoria es edad-dependiente con 2,8; 5,4 y 8,7 veces más riesgo de presentarla en personas de 61-70 años, 71-80 años y mayores de 80 años respectivamente, n comparación con pacientes entre 16-45 años (todos $p < 0,05$)⁴¹.

El abuso de prescripciones opioides en los ancianos no es un fenómeno raro. Desafortunadamente, existen pocos datos que recojan la epidemiología del abuso/adicción a opioides en ancianos y cómo detectarlo o prevenirlo⁴².

Uso de metadona como analgésico en el dolor oncológico

En el caso concreto de la metadona, como se ha comentado previamente no existen datos específicos de su uso⁴³. Todas las

recomendaciones dadas se basan en datos extrapolados en otras poblaciones y opiniones de expertos. A continuación se exponen algunas consideraciones del uso de la metadona.

Vías de administración

La metadona puede utilizarse por vía oral, rectal, intravenosa y subcutánea.

Su administración vía rectal es una alternativa a la administración oral en aquellos pacientes que presentan náuseas, vómitos, disfagia o malabsorción. Produce un rápido alivio del dolor debido a la rápida absorción, que normalmente se completa a los 30 minutos de la administración del fármaco^{19,44,45}. La farmacocinética es similar a la administración oral, con una rápida y extensa distribución inicial y una lenta fase de eliminación. La ratio entre la vía rectal y la oral es 1:1. Las desventajas que presenta la administración rectal son el malestar en su administración y la limitación de la cantidad de dosis de las preparaciones comerciales. Los resultados clínicos y la estabilidad de los niveles sanguíneos sugieren que los supositorios son una vía de administración segura y efectiva¹⁹. La administración intravenosa puede realizarse mediante inyecciones o bombas de infusión continuada. Produce un incremento del 23% de la concentración (respecto a la administración oral) debido a la ausencia de metabolismo en la pared intestinal vía CYP3A4 y al evitar el primer paso hepático¹⁴.

También se puede administrar por vía subcutánea. Esta vía de administración es igual de efectiva que la vía intravenosa pero plantea como inconvenientes reacciones irritativas en el punto de inyección. Para algunos autores este hecho obedece más a los excipientes que acompañan a la metadona que al principio activo⁴⁶. Para disminuir estos efectos se recomienda rotar el punto de inserción y diluir la dosis de metadona⁴⁶.

La vía epidural se ha usado en el postoperatorio de pacientes con dolor, así como en el control del dolor oncológico^{47,48}.

Tabla 3

Principales métodos de conversión de morfina oral a metadona oral

Método Ripamonti et al.⁸⁹	
DEMOMD previa	Ratio
30-90 mg/día	4:1
90-300 mg/día	8:1
> 300 mg/día	12:1
Método Mercadante et al.²³	
DEMOMD previa	Fija 5:1
Método Bruera y Sweeney⁵²	
DEMOMD previa	
< 100 mg/día	Suspender opioide previo e inicio de 5 mg/8 h MTD vo y 5 mg de MTD como DE
> 100 mg/día	1.º día: disminuir un 30-50% opioide previo y ratio 10:1 2.º día: disminuir un 30-50% opioide previo y aumentar MTD si persiste dolor 3.º día: retirar opioide previo y mantener MTD/8 h y uso de rescate 10% dosis total diaria

DE: dosis extra; DEMOMD: dosis equivalente de morfina oral diaria; MTD: metadona.

Dosificación

Habitualmente se recomienda el uso de metadona como opioide de segunda o tercera línea⁴⁹, aunque se podría utilizar como alternativa a otros opioides en primera línea por su bajo coste en países en vías de desarrollo⁵⁰.

Varios estudios describen rotaciones satisfactorias de opioides a metadona en pacientes que han presentado efectos secundarios o no han conseguido una analgesia adecuada con los opioides previos^{17,18,23,51}. Sin embargo, existe la dificultad al rotar desde otro opioide a metadona debido a la variación en la ratio equianalgésica de un individuo a otro. Esta ratio varía según la cantidad administrada del opioide previo. A diferencia de lo que ocurre con otros opioides, aparece más toxicidad de manera más frecuente en pacientes previamente expuestos a dosis altas de otros opioides, lo cual provoca que se tenga que actuar con mayor cautela⁵².

La mayoría de los estudios encontrados muestran que la rotación de otros opioides a metadona se puede realizar de la misma manera pero con otros opioides calculando previamente la dosis equivalente de morfina y realizar el cambio posteriormente. Se han propuesto diversas maneras para pasar de un opioide a metadona por vía oral (tabla 3).

En pacientes que inicien la toma de metadona y previamente se encuentren en tratamiento con un analgésico de segundo escalón, se recomienda un inicio de dosis de 3-5 mg/8 h vía oral. En pacientes ancianos o frágiles, se recomienda un inicio de dosis de 3 mg/12 h vía oral. Se recomienda utilizar un sexto de la dosis oral diaria como dosis de rescate. Los ajustes de la dosis total diaria deberán hacerse cada 72 h. La dosis estable no se obtendrá hasta los 10-15 días de haber comenzado con el fármaco⁵³.

En el caso de utilizar metadona por vía parenteral (intravenosa o subcutánea) no está bien definida la ratio entre metadona oral y parenteral; se ha sugerido utilizar la ratio 2:1^{14,54-56} y la conversión de metadona parenteral a oral, 1:2⁵⁴. Sin embargo, se ha puesto en alerta que dicha ratio puede provocar toxicidad excesiva, recomendándose una ratio metadona por vía parenteral: metadona oral 1:1.2. Esta propuesta es compatible con la biodisponibilidad del fármaco²⁵.

Monitorización

Los primeros días tras el cambio se aconseja la monitorización de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial, intensidad del dolor, realización de ECG seriados (uno al inicio del fármaco y otro cuando se complete la titulación) y la aparición de signos de neurotoxicidad⁵⁷.

Dada la vida media larga de la metadona, se recomienda mantener el seguimiento varios días después tras la rotación debido a la posibilidad de toxicidad tardía secundaria a su acumulación⁵².

Usos clínicos

Entendiendo la farmacocinética de la metadona, puede ser un fármaco seguro y alternativo al uso de otros opioides cuando se prescribe por personas experimentadas en su uso.

Está indicada para el tratamiento del dolor moderado a severo tanto oncológico como no oncológico ante dolor no controlado con otros opioides, toxicidad a los mismos o en ambas circunstancias. Por sus características podría ser un opioide útil en el tratamiento del dolor neuropático⁵⁸⁻⁶⁰ y en pacientes con dolor y antecedentes de drogadicción⁶¹.

Dada la ausencia de metabolitos activos conocidos, se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal⁶². También se ha propuesto su uso en pacientes con dolor y oclusión intestinal⁶³.

Se ha descrito que la metadona inhibe la hiperplasia de células pulmonares tumorales induciendo su apoptosis⁶⁴ y que posee un menor efecto inmunosupresor que la morfina, al no suspender la función de las células killer⁶⁵.

Como otros opioides, la metadona también posee un efecto antitusígeno⁶⁶.

Efectos secundarios

Los típicos de los otros opioides tales como somnolencia, náuseas, mareo, estreñimiento, retención urinaria y depresión respiratoria también pueden aparecer con el uso de la metadona.

En cuanto al estreñimiento, destaca que aparece más tarde en pacientes tratados con metadona que con otros opioides^{67,68}.

Se ha hipotetizado que la metadona no podría generar reacciones neurotóxicas debido a la falta de metabolitos activos; sin embargo, en la literatura hay casos que describen la aparición de mioclonos^{38,69}, movimientos coreicos⁷⁰, síndrome serotoninérgico y mutismo⁷¹.

Cuando la metadona se administra a dosis altas (> 600 mg/día) bloquea los canales de calcio requeridos para la despolarización rápida del músculo cardíaco lo cual explica el riesgo de arritmias cardíacas, sobre todo si se utilizan otros fármacos que interactúen a nivel del CYP3A4 o existe historia previa de arritmias⁷². En pacientes tratados con metadona intravenosa se ha descrito prolongación del intervalo QT, sin relevancia clínica⁷³. No obstante, se recomienda evitar el uso concomitante de metadona y fármacos que prolonguen el intervalo QT, así como inhibidores del CYP3A4⁷⁴.

Otros efectos secundarios descritos son fatiga, disforia o euforia, prurito, aumento de la sudoración e impotencia¹⁰.

La metadona está contraindicada en pacientes con depresión respiratoria y/o alergia a algún componente o excipiente de la misma. Se ha de administrar de manera cautelosa en aquellos pacientes que presenten confusión, aumento de la presión intracraneal, asma bronquial severa y enfermedades crónicas obstructivas pulmonares, ya que su administración puede exacerbar estos síntomas.

Interacciones farmacológicas

Hay muchas interacciones farmacológicas que se relacionan con la administración de la metadona y el sistema del citocromo P450^{75,76}. Otros factores que pueden influir en la farmacocinética de la metadona son los polimorfismos de la P-glucoproteína, las isoformas de CYP1A2, el genotipo de α 1-AG, coanalérgicos y el pH urinario¹⁴ (tabla 4).

Los ancianos son especialmente vulnerables a las interacciones farmacológicas, debido a que sufren enfermedades crónicas con

Tabla 4
Interacciones farmacológicas de la metadona

Tipo de interacción	Efecto clínico	Tipo de enzima	Fármacos
Inhibe el metabolismo de la metadona	Intensifica analgesia Riesgo de efectos secundarios	CYP3A4	Antifúngicos: ketoconazol, fluconazol, itraconazol Antibióticos Macrólidos: eritromicina, claritromicina Quinolonas: ciprofloxacino Tuberculostáticos: isoniácida Anti-H2: cimetidina Inhibidor de la bomba de protones: omeprazol Benzodiacepinas: diazepam Bloqueantes de canales de Ca: verapamilo, diltiazem y nifedipino Dihidroergotamina Zumo de uva Consumiciones aisladas de alcohol Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluvoxamina, norfluoxetina, paroxetina, duloxetina, antidepresivos tricíclicos, mirtazapina Antiepilépticos: carbamacepina, fenitoína, fenobarbital
Acelera el metabolismo de la metadona	Analgesia insuficiente Síndrome de abstinencia	CYP3A4 CYP1A2 CYP2D6 CYP3A4	Tuberculostáticos: rifampicina, rifabutina Corticoides: dexametasona Terapias antirretrovirales: Inhibidores de proteasa: ritonavir, lopinavir Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa: efavirenz, zidovudina vevirapina Diuréticos: espironolactona Neurolépticos: risperidona Antibiótico: ácido fusídico Consumo regular de alcohol Consumo de cigarrillos Antidepresivos tricíclicos: amitriptilina, nortriptilina, imipramina, desipramina Neuropépticos: risperidona Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa: zidovudina Otros antidepresivos: venlafaxina, duloxetina Opioides: tramadol, codeína
Inhibidores del metabolismo de otros fármacos por la metadona		CYP1A2 CYP2A6	

Fuente: Davis y Walsh¹⁴, Bruera y Sweeney⁵², y Leppert⁷⁴.

polifarmacia asociada, así como debido a una disminución de la actividad del citocromo P450⁷⁷.

Recomendaciones de uso de la metadona en el paciente anciano

Debemos considerar el uso de la metadona en la población anciana en determinadas circunstancias como paciente con dolor de difícil control o neuropático, situaciones de insuficiencia renal o hepática⁷⁸ (tabla 5). Si el paciente anciano es alérgico a los derivados del fenantreno (codeína, hidrocodona, morfina y oxicodona) o toma fármacos inhibidores del CYP2D6 (amiodarona, duloxetina, fluoxetina, haloperidol, entre otros) que afectan el aclaramiento de ciertos opioides (codeína, tramadol, oxicodona e hidrocodona) la metadona es una opción terapéutica razonable⁷⁹.

No se recomienda su uso como opioide de primera línea, y siempre administrada por personal experto^{49,80}.

A la hora de iniciar metadona, comenzar con la mitad de dosis que en pacientes jóvenes (1–3 mg/8 h)^{81,82}.

Se podría utilizar de forma ambulatoria pero por personal experto, con presencia de cuidador efectivo y en circunstancias en que se pueda asegurar un seguimiento estrecho^{81,82}. El uso con AINE podría potenciar los efectos analgésicos de la metadona e incluso disminuir la dosis²². Sin embargo, tenemos que tener en cuenta los riesgos de uso de AINE en pacientes con insuficiencia renal y antecedente de gastropatía.

En caso de pasar metadona vía parenteral a vía oral, utilizar una ratio más conservadora (1:1,2)²⁵. Si se realiza una rotación de un opioide a metadona, realizar la conversión teniendo en cuenta la dosis total diaria del opioide previo, disminuir la dosis entre un

Tabla 5

Recomendaciones de uso de metadona como analgésico en el paciente anciano con dolor oncológico

1. No se recomienda como opioide de primera línea
2. Utilizar por personal experto
3. Considerar el uso de metadona en el paciente anciano con dolor oncológico en:
Dolor de difícil control o dolor neuropático
Insuficiencia renal o hepática
Alergia a derivados del fenantreno (codeína, hidrocodona, morfina y oxicodona)
Uso concomitante de fármacos inhibidores de CYP2D6 (amiodarona, duloxetina, fluoxetina, haloperidol, por ejemplo).
4. Dosis de inicio: mitad de dosis que en jóvenes (1–3 mg/8 h)
5. Pautar analgesia de rescate: opioide de liberación rápida y vida media corta como fentanilo, morfina u oxicodona
En caso de utilizar metadona como fármaco de rescate utilizar un sexto de la dosis total diaria
6. Titulación de dosis: cada 72 h sumando a la dosis basal la dosis total correspondiente al número de dosis de rescate o aumentando un un tercio la dosis basal diaria
7. Uso ambulatorio por personal experto, presencia de cuidador efectivo y circunstancias que aseguren un seguimiento estrecho
8. En caso de pasar metadona vía parenteral a vía oral, utilizar la ratio 1:1,2
9. Si se realiza una rotación de un opioide a metadona
Realizar conversión teniendo en cuenta la dosis total diaria del opioide previo
Disminuir la dosis un 30–50% y realizar el cambio a metadona utilizando una de las tablas de conversión expuestas (tabla 3)
Informar al paciente y a la familia del posible incremento inicial de dolor o aparición de efectos secundarios
Pautar analgesia de rescate
Realizar una estrecha monitorización los 4–5 días posteriores

30-50% y realizar el cambio a metadona utilizando una tabla de conversión (tabla 3), así como realizar una estrecha monitorización los 4-5 días posteriores^{83,84}. En una revisión sistemática reciente sobre la rotación de un opioide a metadona⁸⁵ (se extrae de los estudios analizados), no se ha encontrado que la edad sea un factor independiente asociado a la ratio empleada. Esta revisión no tuvo en cuenta si los estudios estaban realizados en pacientes oncológicos.

Por último, hay que destacar que el dolor oncológico en el anciano debe evaluarse dentro de un entorno multidisciplinar utilizando no solo intervenciones farmacológicas, sino también no farmacológicas, para mejorar la calidad de vida y disminuir el sufrimiento del paciente⁸⁶.

En conclusión, son necesarios estudios específicos de uso de metadona en el paciente anciano que nos ayuden a manejar este fármaco en esta población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores deseamos expresar nuestro sincero agradecimiento a Manel Candela por su labor como asesor bibliográfico.

Bibliografía

- Monfardini S. Prescribing anti-cancer drugs in elderly cancer patients. *Eur J Cancer*. 2002;38:2341–6.
- Pasetto LM, Lise M, Monfardini S. Preoperative assessment of elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64:10–8.
- Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*. 1982;50:1913–8.
- Programas nacionales de control del cáncer: políticas y pautas para la gestión [Internet]. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2004 [citado 14 Oct 2012]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/AD/DPC/NC/pcc-NCCP.pdf>
- Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: Novel clinical applications with related concerns. *Pain Med*. 2002;3:339–48.
- Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: A review. *Pain*. 1993;52:137–47.
- Gorman AL, Elliott KJ, Inturrisi CE. The d- and l-isomers of methadone bind to the non-competitive site on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in rat forebrain and spinal cord. *Neurosci Lett*. 1997;223:5–8.
- Ebert B, Andersen S, Krogsgaard-Larsen P. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett*. 1995;187:165–8.
- Codd EE, Shank RP, Schupsky JJ, Raffa RB. Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: Structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274:1263–70.
- Shaiova L. The role of methadone in the treatment of moderate to severe cancer pain. *Support Cancer Ther*. 2005;2:176–80.
- Sawe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11:87–106.
- Gourlay GK, Cherry DA, Cousins MJ. A comparative study of the efficacy and pharmacokinetics of oral methadone and morphine in the treatment of severe pain in patients with cancer. *Pain*. 1986;25:297–312.
- Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain*. 1997;70:109–15.
- Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: A review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer*. 2001;9:73–83.
- Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*. 2004;50:551–9.
- Bellward GD, Warren PM, Howald W, Axelsson JE, Abbott FS. Methadone maintenance: Effect of urinary pH on renal clearance in chronic high and low doses. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;22:92–9.
- 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;9:79–83.
- Vigano A, Fan D, Bruera E. Individualized use of methadone and opioid rotation in the comprehensive management of cancer pain associated with poor prognostic indicators. *Pain*. 1996;67:115–9.
- Bruera E, Watanabe S, Fainsinger RL, Spachynski K, Suarez-Almazor M, Inturrisi C. Custom-made capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain. *Pain*. 1995;62:141–6.
- American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57:1331–46.
- Mercadante S, Casuccio A, Agnello A, Serretta R, Calderone L, Barresi L. Morphine versus methadone in the pain treatment of advanced-cancer patients followed up at home. *J Clin Oncol*. 1998;16:3656–61.
- Mercadante S, Sapio M, Caligara M, Serretta R, Dardanoni G, Barresi L. Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1997;14:15–20.
- Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol*. 1999;17:3307–12.
- Mercadante S, Bianchi M, Villari P, Ferrera P, Casuccio A, Fulfaro F, et al. Opioid plasma concentration during switching from morphine to methadone: Preliminary data. *Support Care Cancer*. 2003;11:326–31.
- Gonzalez-Barboto J, Porta-Sales J, Sanchez D, Tuca A, Gomez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2008;22:200–5.
- Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Adile C, Casuccio A. Switching from oxycodone to methadone in advanced cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012;20:191–4.
- Hilmer SN, McLachlan AJ, le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21:217–30.
- Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med*. 1986;80:435–42.
- Flacker JM, Lipsitz LA. Neural mechanisms of delirium: Current hypotheses and evolving concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:B239–46.
- Sanz-Ortiz J. Elderly and opioid world. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:227–30.
- Balducci L. Geriatric oncology: Challenges for the new century. *Eur J Cancer*. 2000;36:1741–54.
- The management of chronic pain in older persons. AGS Panel on Chronic Pain in Older Persons. American Geriatrics Society. *Geriatrics*. 1998;53 Suppl 3: S8–24.
- Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: Approaches to correcting the problem. *Drugs Aging*. 2005;22:641–54.
- Menten J, Desmedt M, Lossignol D, Mullie A. Longitudinal follow-up of TTS-fentanyl use in patients with cancer-related pain: Results of a compassionate-use study with special focus on elderly patients. *Curr Med Res Opin*. 2002;18:488–98.
- Kaiko RF. Morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28:823–6.
- Nasar MA, McLeavy MA, Knox J. An open study of sub-lingual buprenorphine in the treatment of chronic pain in the elderly. *Curr Med Res Opin*. 1986;10: 251–5.
- Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, Mueller C, Nolan A, Pawlik-Plank D, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain*. 1993;52:319–24.
- Ito S, Liao S. Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone. *J Palliat Med*. 2008;11:838–41.
- Pisani MA, Murphy TE, Araujo KL, Slattum P, van Ness PH, Inouye SK. Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population. *Crit Care Med*. 2009;37:177–83.
- Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: Pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag*. 2008;4:123–30.
- Cepeda MS, Farrar JT, Baumgarten M, Boston R, Carr DB, Strom BL. Side effects of opioids during short-term administration: Effect of age, gender, and race. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74:102–12.
- Guay DRP. Opioid analgesics for persistent pain in the older patient: Part I. *Clin Geriatr*. 2010;18:37–46.
- Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: Consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8: 287–313.
- Ripamonti C, Zecca E, Brunelli C, Rizzio E, Saita L, Lodi F, et al. Rectal methadone in cancer patients with pain. A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann Oncol*. 1995;6:841–3.
- Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J, Bruera E. Capsules and suppositories of methadone for patients on high-dose opioids for cancer pain: Clinical and economic considerations. *Cancer Treat Rev*. 1996;22 Suppl A:131–6.
- Mathew P, Storey P. Subcutaneous methadone in terminally ill patients: Manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:49–52.
- Shir Y, Shapira SS, Shenkman Z, Kaufman B, Magora F. Continuous epidural methadone treatment for cancer pain. *Clin J Pain*. 1991;7:339–41.
- Wang JM, Knarr DC, Raj PP, Denson D. Continuous epidural methadone for the management of postoperative pain after lower abdominal surgery. *Reg Anesth*. 1992;17:26–8.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13:e58–68.
- Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, et al. Methadone versus morphine as a first-line strong opioid for cancer pain: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2004;22:185–92.
- Crews JC, Sweeney NJ, Denson DD. Clinical efficacy of methadone in patients refractory to other mu-opioid receptor agonist analgesics for management of

- terminal cancer pain. Case presentations and discussion of incomplete cross-tolerance among opioid agonist analgesics. *Cancer*. 1993;72:2266–72.
52. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: A review. *J Palliat Med*. 2002;5:127–38.
 53. Porta-Sales J, Rodríguez-Mesa D, Sala-Rovira C, Dolor. En: Porta-Sales J, Gómez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editores. *Manual de control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal*. 2nd ed Madrid: Arán Ediciones S.L.; 2008. p. 45–111.
 54. Gagnon B, Bruera E. Differences in the ratios of morphine to methadone in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:120–5.
 55. Shaiova L, Berger A, Blinderman CD, Bruera E, Davis MP, Derby S, et al. Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care*. 2008;6:165–76.
 56. Inturrisi CE, Portenoy RK, Max MB, Colburn WA, Foley KM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of methadone infusions in patients with cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1990;47:565–77.
 57. Moksnes K, Dale O, Rosland JH, Paulsen O, Klepstad P, Kaasa S. How to switch from morphine or oxycodone to methadone in cancer patients? a randomised clinical phase II trial. *Eur J Cancer*. 2011;47:2463–70.
 58. Sotgiu ML, Valente M, Storch R, Caramenti G, Biella GE. Cooperative N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonism and mu-opioid receptor agonism mediate the methadone inhibition of the spinal neuron pain-related hyperactivity in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Res*. 2009;60:284–90.
 59. Mannino R, Coyne P, Swainey C, Hansen LA, Lyckholm L. Methadone for cancer-related neuropathic pain: A review of the literature. *J Opioid Manag*. 2006;2:269–76.
 60. Gagnon B, Almahrezi A, Schreier G. Methadone in the treatment of neuropathic pain. *Pain Res Manag*. 2003;8:149–54.
 61. Laroche F, Rostaing S, Aubrun F, Perrot S. Pain management in heroin and cocaine users. *Joint Bone Spine*. 2012;79:446–50.
 62. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD00397.
 63. Mercadante S, Sapio M, Serretta R. Treatment of pain in chronic bowel subobstruction with self-administration of methadone. *Support Care Cancer*. 1997;5:327–9.
 64. Maneckjee R, Minna JD. Opioids induce while nicotine suppresses apoptosis in human lung cancer cells. *Cell Growth Differ*. 1994;5:1033–40.
 65. Tubaro E, Avico U, Santiangeli C, Zuccaro P, Cavallo G, Pacifici R, et al. Morphine and methadone impact on human phagocytic physiology. *Int J Immunopharmacol*. 1985;7:865–74.
 66. Molassiotis A, Smith JA, Bennett MI, Blackhall F, Taylor D, Zavery B, et al. Clinical expert guidelines for the management of cough in lung cancer: Report of a UK task group on cough. *Cough*. 2010;6:6–9.
 67. Mancini IL, Hanson J, Neumann CM, Bruera ED. Opioid type and other clinical predictors of laxative dose in advanced cancer patients: A retrospective study. *J Palliat Med*. 2000;3:49–56.
 68. Daeninck PJ, Bruera E. Reduction in constipation and laxative requirements following opioid rotation to methadone: A report of four cases. *J Pain Symptom Manage*. 1999;18:303–9.
 69. Sarhill N, Davis MP, Walsh D, Nouneh C. Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001;18:51–3.
 70. Lussier D, Cruciani RA. Choreiform movements after a single dose of methadone. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26:688–91.
 71. Bush E, Miller C, Friedman I. A case of serotonin syndrome and mutism associated with methadone. *J Palliat Med*. 2006;9:1257–9.
 72. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: A report of three cases. *Pain*. 2003;103:321–4.
 73. Reddy S, Hui D, el Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: A prospective pilot study. *J Palliat Med*. 2010;13:33–8.
 74. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment—a review. *Int J Clin Pract*. 2009;63:1095–109.
 75. Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dreano Y, Picard D, Bail JP, et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol*. 1996;9:365–73.
 76. Iribarne C, Dreano Y, Bardou LG, Menez JF, Berthou F. Interaction of methadone with substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology*. 1997;117:13–23.
 77. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med*. 2008;9:315–44.
 78. Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer*. 1999;85:1849–58.
 79. Hanlon JT, Weiner DK. Methadone for chronic pain in older adults: Blast from the past but are we ready for it to return to prime time? *Pain Med*. 2009;10:287–8.
 80. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:S205–24.
 81. Mercadante S. Methadone in cancer pain. *Eur J Pain*. 1997;1:77–83, discusión 84–85.
 82. Mercadante S, Sapio M, Serretta R, Caligara M. Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: Preliminary report. *Ann Oncol*. 1996;7:613–7.
 83. Gonzalez-Barboteo J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gomez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:617–22.
 84. Vadalouca A, Moka E, Argyra E, Sikioti P, Siafaka I. Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature. *J Opioid Manag*. 2008;4:213–50.
 85. Mercadante S, Bruera E. The effect of age on opioid switching to methadone: A systematic review. *J Palliat Med*. 2012;15:347–51.
 86. Antonio M, Saldana J, Formiga F, Lozano A, Gonzalez-Barboteo J, Fernandez P, et al. 1st national meeting of multidisciplinary work in oncogeriatrics: Expert consensus document. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:279–83.
 87. Goldstein NE, Morrison RS. Treatment of pain in older patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;54:157–64.
 88. Delgado-Guay MO, Bruera E. Management of pain in the older person with cancer. Part 2: Treatment options. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22:148–52, discusión 152, 155, 160 passim.
 89. 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;16:3216–21.