

# Metadona y Morfina en la Inducción de la Anestesia en Cirugía Cardíaca. Repercusión en la Analgesia Postoperatoria y Prevalencia de Náuseas y Vómitos

Artur Udelsmann, TSA <sup>1</sup>, Fernanda Gardini Maciel <sup>2</sup>, Derli Conceição Munhoz Servian <sup>3</sup>, Eder Reis, TSA <sup>4</sup>, Teresinha Maria de Azevedo, TSA <sup>4</sup>, Marcos De Simone Melo <sup>5</sup>

**Resumen:** Udelsmann A, Maciel FG, Servian DCM, Reis E, Azevedo TM, Melo MS – Metadona y Morfina en la Inducción de la Anestesia en Cirugía Cardíaca. Repercusión en la Analgesia Postoperatoria y Prevalencia de Náuseas y Vómitos.

**Justificativa y objetivos:** El dolor es un factor agravante de la morbilidad postoperatoria, principalmente en las intervenciones de gran porte. Los métodos para hacerle frente eficazmente se topan con los costes elevados y por eso no son accesibles a todos los servicios. La opción sería la utilización de un opioide con vida media larga como la metadona. El objetivo de este trabajo, fue comparar la demanda de la analgesia postoperatoria en pacientes que recibieron en la inducción de anestesia, metadona o morfina, o incluso placebo, además de la prevalencia de náuseas y vómitos en el postoperatorio.

**Método:** Cincuenta y cinco pacientes programados para la cirugía cardíaca fueron divididos en tres grupos que recibieron en la inducción de la anestesia, 20 mg de metadona, o 20 mg de morfina, o incluso placebo. Al finalizar, fueron derivados a la UCI, donde se evaluaron los siguientes factores: duración de la anestesia, tiempo hasta la desentubación, tiempo hasta la necesidad del primer analgésico, número de dosis necesarias en 24 horas, evaluación de la analgesia por el paciente y prevalencia de náuseas/vómitos.

**Resultados:** No hubo ninguna diferencia en la duración de la anestesia y en el plazo hasta la desentubación. La primera dosis de analgésico en aquellas que recibieron metadona fue administrada más tarde que en los otros dos grupos. La necesidad de analgésicos en el grupo metadona fue menor, la calidad de la analgesia fue mejor y la prevalencia de náuseas y vómitos, también fue menor.

**Conclusiones:** La metadona en la inducción de la anestesia fue eficiente para la analgesia en las cirugías de gran porte. Hubo un menor apareamiento de náuseas y vómitos, tratándose, por tanto, de una opción de bajo coste, disponible en nuestro medio y que debe ser estimulada.

**Descriptor:** ANALGÉSICOS, Opioides, metadona, morfina; CIRUGÍA, Torácica; COMPLICACIONES, Náusea, Vómito; DOLOR, postoperatoria.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

A menudo se lee que la analgesia postoperatoria no es la adecuada. Las inyecciones intramusculares de opioides con aclaramiento elevado y vida media relativamente corta, como la morfina, producen fluctuaciones importantes de los niveles séricos de opioide, con valores que fluctúan entre una analge-

sia inadecuada a valores tóxicos. La alternativa, en ese caso, sería administrar los analgésicos por infusión endovenosa, sea por demanda o continua. Ambos métodos, sin embargo, exigen un aparato muy costoso. Un método alternativo que genera una analgesia continua sin los problemas asociados con las técnicas de infusión, sería la utilización de un agente con una vida media larga y un aclaramiento bajo: ¡la metadona! La metadona es un opioide sintético de latencia y duración largas, utilizado hace varios años en el tratamiento de la drogadicción <sup>1</sup> y “redescubierto” como analgésico en el tratamiento de los dolores crónicos <sup>2</sup>, en los dolores cancerosos <sup>3</sup> y también en la analgesia postoperatoria tanto en adultos <sup>4</sup> como en niños <sup>5</sup>, inclusive en nuestro medio <sup>6</sup>. El alivio duradero fue observado en función de la muy lenta disminución de su concentración plasmática, como consecuencia del metabolismo lento. La metadona es un agonista de los receptores *mu*, ejerce simultáneamente un antagonismo de actividad en los receptores NMDA (N-metil d-aspartato) e inhibe la recaptación de catecolaminas <sup>7</sup>. Su vida media es larga pero se observa una gran variación individual <sup>8</sup>. Por vía parenteral, el inicio de la acción ocurre entre 10 y 20 minutos y dura entre 4 y 8 horas, según algunos <sup>9</sup>, y hasta 26 horas, según otros <sup>4</sup>. Noventa por ciento, como promedio, están conectados a proteínas plasmáticas, y su metabolismo

Recibido por el CET Departamento de Anestesiología de la Faculdade de Ciências Médicas de la Unicamp

1. Profesor Libre-Docente y Asociado; Profesor del Departamento de Anestesiología, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas (FCM/Unicamp)

2. ME3; Unicamp

3. Profesora Doctora; Médica del Servicio de Anestesiología del Hospital das Clínicas de la Unicamp

4. Médico del Servicio de Anestesiología del Hospital das Clínicas de la Unicamp

5. Doctorando en Ciencias de la Cirugía de la FCM/Unicamp; Médico del Servicio de Anestesiología del Hospital das Clínicas de la Unicamp

Artículo sometido el 27 de febrero de 2011.

Aprobado para su publicación el 4 de abril de 2011.

Dirección para correspondencia:

Dr. Artur Udelsmann

Av. Prof. Atílio Martini, 213

13083830 – Campinas, SP, Brasil

E-mail: audelsmann@yahoo.com.br

es hepático, en metabolitos inactivos. Su potencia por vía parenteral es equivalente a la de la morfina <sup>8</sup>, y la vida media, de cerca de 22 horas variando entre 13 y 50 horas, con una gran variación individual <sup>1</sup>. Por su larga duración de acción, se convirtió en un fármaco interesante en el tratamiento del dolor postoperatorio, principalmente en las cirugías de gran porte con el tiempo de recuperación prolongado, como las cirugías cardíacas. En los adultos, la dosis preconizada es de 20 mg en la inducción de la anestesia <sup>4,9,10</sup>, mientras que en los niños <sup>5,7</sup> es de 0,2 a 0,3 mg.kg<sup>-1</sup>. Aunque ya se utiliza en otros países, fue solo recientemente que quedaron disponibles para uso parenteral en nuestro medio. El objetivo de este trabajo, fue evaluar en las primeras 24 horas del postoperatorio de cirugías cardíacas, la analgesia proporcionada por una misma dosis de metadona y morfina administradas en el inicio de la anestesia, como también la incidencia de náuseas y vómitos, comparando esos métodos con la no administración de analgésico en la inducción de la anestesia, que es la práctica habitual en nuestra institución.

## MÉTODOS

Después de la aprobación del Comité de Ética en Investigación de la institución, y de la obtención de la firma del Término de Consentimiento Informado, participaron en este estudio 55 pacientes de ambos sexos, con edades entre los 14 y los 80 años, ASA III o IV, y que se sometieron a una cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. El tamaño de la muestra se fundamentó en un estudio piloto anterior. Quedaron excluidos los pacientes en tratamiento con drogas ilícitas, antidepresivos, los que tenían patologías psiquiátricas asociadas, con antecedentes alérgicos a algunos de los fármacos, y los que tuvieron que permanecer intubados en el postoperatorio durante más de 24 horas. Los pacientes se dividieron de modo aleatorio y en doble ciego, en tres grupos: ME (metadona), MO (morfina) y CTL (control). En el quirófano, todos fueron monitorizados con presión arterial invasiva, cardioscopía, oximetría de pulso, capnografía y presión venosa central. La inducción anestésica fue realizada con el sufentanil 0,1 µg.kg<sup>-1</sup>, midazolam 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> y el pancuronio 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>. Posteriormente a la inducción y sin el conocimiento del médico anestesista y del propio paciente, se administraron, aleatoriamente y por vía venosa, 20 mg de morfina (MO), o 20 mg de metadona (ME), o 2 mL, un volumen equivalente de solución

fisiológica (CTL), conforme al grupo. La anestesia se mantuvo con 0,01 ug.kg<sup>-1</sup>.min de sufentanil al 0,5% de isoflurano y repetición de 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> de pancuronio siempre que fuese clínicamente necesario. Al finalizar el procedimiento, el paciente, ya intubado, fue derivado a la UCI, donde se realizaba el postoperatorio. En esa unidad, los profesionales no sabían en cuál grupo el paciente estaba incluido y según los criterios del equipo médico y de la enfermería de esa unidad, después de la desentubación, siempre que fuese necesario, se administraban 0,03 mg.kg<sup>-1</sup> de morfina por vía endovenosa. Al término de ese período, se le pedía al paciente que evaluase la calidad de la analgesia a través de la escala numérica visual. Fueron registrados la duración de la anestesia, el tiempo hasta la desentubación, el tiempo hasta la administración de la primera dosis de analgésico, el número de dosis de analgésico necesarias en ese período y la prevalencia de náusea y vómitos. El análisis estadístico fue hecho con el programa computacional *SPSS for Windows* versión 13.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y cualitativas. Para la verificación de la asociación entre las variables cualitativas, se recurrió al test de Fischer o al test de Chi-Cuadrado (Xi<sup>2</sup>). La comparación de las variables cuantitativas entre los grupos se hizo por medio del test no paramétrico de Kruskal-Wallis y por el test de Tukey. El nivel de significancia adoptado fue de un 5%.

## RESULTADOS

Los grupos fueron homogéneos en cuanto a los datos antropométricos, al estado físico ASA y a la distribución por sexo (Tabla I).

No hubo diferencia en el tiempo (T) de la anestesia y hasta la desentubación en los tres grupos. La primera dosis de analgésico en el grupo ME fue necesaria después de un mayor tiempo (p = 0,0261) (Tabla II).

El número de pacientes que necesitaron analgésicos fue significativamente inferior en el grupo ME (p = 0,025). El número de dosis de analgésicos utilizado en las 24 horas en CTL fue significativamente mayor que en los otros dos grupos (p < 0,001); y la calidad de la analgesia apreciada por el paciente después de 24 horas por medio de la Escala Numérica Visual (ENV), fue significativamente mejor en el grupo ME (p < 0,01) (Tabla III).

**Tabla I** – Datos Antropométricos, Estado Físico ASA y Distribución por Sexo

Grupo	nº	Edad	IMC	ASA III / IV	sexo M / F
ME	18	57,89 ± 14,6	27,4 ± 3,9	9 / 9	11 / 7
MO	19	56,63 ± 13,9	25,67 ± 3,2	9 / 10	11 / 8
CTL	18	56,83 ± 10,6	27,4 ± 5,8	7 / 11	8 / 10

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Control.

**Tabla II** – T Anestesia, T Desentubación, T 1ª Dosis Analgésico en Minutos

Grupo	T anestesia	T desentubación	T 1ª dosis analgésico
ME	285,28 ± 50,13	430,83 ± 304,35	855,17 ± 593,39 *
MO	286,05 ± 57,6	358,95 ± 179,15	625,53 ± 525,23
CTL	303,11 ± 70,12	341,67 ± 144,41	507,56 ± 413,04

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Control.

**Tabla III** – Nº de Pacientes que Necesitaron Analgésicos y Número de Dosis

Grupo	nº	Necesitaron analgésicos	nº de dosis	ENV
ME	18	10 *	0,89 ± 1,02	0,5 ± 0,71 *
MO	19	14	1,32 ± 1,05	1,84 ± 1,38
CTL	18	17	2,39 ± 0,85*	2,83 ± 2,18

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Control.

**Tabla IV** – Aparecimiento de Náuseas y/o Vómitos (NVPO)

Grupo	nº	pacientes con NVPO
ME	18	1 *
MO	19	6
CTL	18	9

ME: Metadona; MO: Morfina; CTL: Control.

En el grupo ME, el aparecimiento de náusea y/o vómitos fue significativamente menor que en los otros dos grupos ( $p = 0,013$ ) (Tabla IV).

## DISCUSIÓN

Este estudio reveló el interés de utilizar la metadona en la analgesia postoperatoria de cirugías cardíacas. Su utilización en la inducción de la anestesia, permitió una analgesia más prolongada, de manera que la primera dosis de analgésico en los pacientes que recibieron metadona, solo se administró casi 4 horas después de la del grupo con morfina, y 6 horas después de la del grupo control. Pero incluso así, no se registró una prolongación en el tiempo necesario hasta la desentubación. En las primeras 24 horas del postoperatorio, el número de pacientes que necesitaron analgesia fue significativamente menor con la metadona, como también la apreciación de la calidad de la analgesia por el propio paciente se reflejó en ese grupo, en un resultado de ENV también significativamente inferior al de los demás grupos. Ya el número de dosis de analgésicos necesarios fue mayor en el grupo que no recibió ni metadona ni morfina en la inducción de la anestesia. En ese aspecto, y aunque los que recibieron metadona hayan tenido menos analgésicos administrados que

los que recibieron morfina, esa diferencia no fue significativa, lo que exigió un nivel de muestreo superior para su comprobación. La menor necesidad de opioides en el postoperatorio en los pacientes que recibieron metadona, tal vez justifique el aparecimiento de náuseas y vómitos en ese grupo, lo que es bastante interesante en intervenciones con potencial álgico mayor como en las esternotomías. Nuestros resultados se contradicen con los de Gottschalk y col.<sup>11</sup>, que observaron un menor consumo de opioides en el postoperatorio solamente después de 48 horas de la administración de metadona. Ese autor sugiere que la principal ventaja de la metadona, en verdad, sería su capacidad de atenuar la tolerancia a los opioides anteriormente administrados, y la hiperalgesia por su acción antagonista en los receptores NMDA, ya que, aunque los mecanismos de desarrollo de la tolerancia todavía no estén bien aclarados, parecen hacerle partícipe en su activación<sup>12</sup>. Finalmente, la metadona es metabolizada por las enzimas tipo I del citocromo P450 y los productos son inactivos y eliminados por la orina y las heces<sup>13</sup>; y ella no se acumula en pacientes con insuficiencia renal, no habiendo, por tanto, la necesidad de adaptación de dosis, aunque al mismo tiempo, es relativamente poco eliminada en la hemodiálisis<sup>2,14</sup>. Sus más importantes efectos adversos son la posibilidad del aumento del intervalo Q-T en el electrocardiograma, que puede conllevar a arritmias ventriculares tipo *Torsades de Pointes*<sup>8,13,14</sup> en el caso de altas dosis, y eritema y endurecimiento dérmico cuando se usa por vía subcutánea<sup>13,15</sup>. Este trabajo nos recuerda el interés de un fármaco poco conocido por los anestesiólogos, y que está disponible hace muchos años porque fue sintetizado en Alemania en 1937, y es eficaz y poco utilizado hasta hoy para la analgesia postoperatoria, aunque sea una alternativa interesante y de bajísimo coste, al compararla con los demás métodos utilizados en las cirugías de gran porte.

**REFERENCIAS**

1. Toombs JD, Kral LA – Methadone treatment for pain states. *Am Fam Physician*, 2005;71:1353-1358.
2. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P – Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med*, 2002;3:339-348.
3. Bruera E, Sweeney C – Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*, 2002;5:127-138.
4. Gourlay GK, Wilson PR, Glynn CJ – Methadone produces prolonged postoperative analgesia. *Br Med J*, 1982;284:630-631.
5. Berde CB, Beyer JE, Bournaki MC, Levin CR, Sethna NF – Comparison of morphine and methadone for prevention of postoperative pain in 3- to 7- year old children. *J Pediatr*, 1991;119:136-41.
6. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AMSA, Abreu MP, Cangiani LH, ZemiG – Eficácia do emprego da metadona ou da clonidina no intra-operatório para controle da dor pós-operatória imediata após uso de remifentanil. *Rev Bras Anesthesiol*, 2009;59:421-430.
7. Broadman L – Blocks and other techniques pediatric surgeons can employ to reduce postoperative pain in pediatric patients. *Semin Pediatr Surgery*, 1999;8:30-33.
8. Shaiova L, Berger A, Blinderman CD et al. – Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *Palliat Support Care*, 2008;6:165-176.
9. Gourlay GK, Willis RJ, Lambert J – A double-blind comparison of the efficacy of methadone and morphine in postoperative pain control. *Anesthesiology*, 1986;64:322-327.
10. Richlin DM, Reuben SS – Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. *J Clin Anesth*, 1991;3:112-116.
11. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC – Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spinal surgery. *Anesth Analg*, 2011;112:218-223.
12. Jordan B, Devi LA – Molecular mechanisms of opioid receptor signal transduction. *Br J Anaesth*, 1998;81:12-19.
13. Peng PWH, Tumber OS, Gourlay D – Review article: Perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can J Anesth*, 2005;52:513-523.
14. Stringer J, Welsh C, Tomasello A – Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:825-833.
15. Hum A, Faisinger RL, Bielech M – Subcutaneous methadone - an issue revisited. *J Pain Symptom Manage*, 2007;34:573-575.
16. 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.