



CARTAS CIENTÍFICAS

Metadona oral para el manejo del dolor neuropático de difícil control en la enfermedad de Fabry



Oral methadone for the management of difficult to control pain in Fabry disease

Sr. Editor:

El dolor neuropático (DN) en la enfermedad de Fabry (EF) suele ser, junto a los angioqueratomas, su única manifestación en la infancia. Secundario a disfunción del sistema nervioso por acúmulo de glicolípidos en ganglios de raíces dorsales de nervios sensitivos y pérdida de nociceptores en tejidos periféricos, cursa con acroparestesias (quemazón, parestesias, alodinia, hiperestesia,...), intensificadas con ejercicio y cambios de temperatura, que pueden llegar a ser invalidantes y condicionar la calidad de vida del paciente.

Aunque en los últimos años el manejo del DN se ha favorecido con el uso de opioides y coadyuvantes¹, es probablemente el estado doloroso más desafiante de tratar para el pediatra. Se define dolor de difícil control al que persiste a pesar del adecuado uso de opioides (dosis óptimas, cambio de opioides, adyuvantes,...).

La metadona es el opioide de elección en el tratamiento del DN que responde mal a opiáceos². Es un opioide sintético, ligeramente más potente que la morfina, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas únicas que le confieren ventajas en el DN, pero con un perfil de seguridad diferente que obliga a un buen conocimiento para manejarla. Acción analgésica por acción agonista de receptores opioides, antagonismo NMDA e inhibición de recaptación de serotonina y noradrenalina en el SNC. Es fundamentalmente su antagonismo NMDA el que le confiere utilidad en el tratamiento del DN. Es muy lipofílica (afinidad por tejidos grasos), con amplio volumen de distribución, que confiere gradual y retardada liberación de fármaco a plasma durante su administración. Metabolizada en hígado, es eliminada por riñón y heces^{3,4}.

En niños, demuestra extrema variabilidad en concentración plasmática y eliminación. Por lo primero, es imprevisible conocer cuánto y cuándo se libera fármaco desde tejidos grasos, con posibilidad de toxicidad retardada debido a liberación a plasma descontrolada, incluso potencialmente mortal si es masiva. Por lo segundo, es difícil conocer su vida media. Estas particularidades representan

el principal desafío para conocer su posología y dificultan el conocimiento de la ratio de dosis equianalgésica al cambiar de fármaco en pacientes que ya están recibiendo opiáceo.

En adultos, reportan diferentes ratios de conversión morfina-metadona (según dosis previa de morfina, razón del cambio, ruta de administración) que demuestran que los pacientes con dosis más altas de morfina requieren proporcionalmente menos metadona. El esquema de rotación propuesto por Ripamonti et al. (resumido en tabla 1) continúa siendo de los más usados⁵.

La mayoría de trabajos pediátricos describen la metadona en dolor nociceptivo oncológico, en manejo final de vida o facilitando destete de opioides para evitar síndrome de abstinencia tras sedaciones prolongadas. En menor número se ha reportado en DN oncológico, pero, hasta donde sabemos, no hay datos de uso en DN de causa no oncológica y difícil control ni, aunque recientemente se reportan trabajos específicos pediátricos⁶, tablas analgésicas dirigidas exclusivamente a población pediátrica.

Presentamos el caso de un niño de 14 años, diagnosticado de EF (mutación p.W262X en exón 5 del gen GLA del cromosoma X), con acroparestesias invalidantes de difícil control y excelente respuesta al cambio de metadona oral desde fentanilo transdérmico.

Desde el año de vida presentaba crisis de llanto desesperado ya relacionadas con dolor en pies y manos. Estado psicológico basal de tristeza creciente, con rechazo a alimentarse, condicionaba su vida cotidiana y desnutrición moderada-grave (percentiles de IMC, peso y talla <1). Definido el DN, inició tratamiento con morfina oral a dosis crecientes, que pasó a fentanilo transdérmico por dosis equianalgésicas y facilidad de posología + gabapentina (dosis máximas) + lidocaína transdérmica + ansiolítico, sin respuesta. Dolor creciente con múltiples ingresos en donde se ensaya ketamina iv con respuesta parcial y no mantenida. En esta situación se inicia el cambio a metadona oral, siguiendo las indicaciones de Ripamonti (en su caso ratio equianalgésica morfina:metadona 8:1), con reparto de dosis diaria c/8h. Tras 9 días, periodo de impregnación de tejidos grasos, con intensidad del dolor mantenida sin signos de toxicidad, demuestra respuesta (EVA de 5 basal, con 10 en exacerbaciones, a EVA basales de uno sin exacerbaciones) junto a prurito leve. Manejado además de forma multimodal (nutrición por SNG, adecuación social, normalización de periodos vigilia-sueño, tratamiento psicológico-conductual,...) con buena aceptación. En la actualidad, 6 meses tras cambio, el paciente mantiene la respuesta inicial, ha suspendido lidocaína tópica y ansiolítico, se encuentra sin dolor basal, con actividad cotidiana

normal (sale con amigos, acude a centro escolar, recupera la ingesta, ...) y sin signos de toxicidad ni efectos secundarios (ECG normal).

A pesar de la observación de un solo caso, podemos decir que el cambio a metadona oral en el manejo del DN de difícil control de causa no oncológica en el niño es una opción terapéutica que, llevada por manos expertas y con control estricto intrahospitalario, debemos contemplar.

Bibliografía

1. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep.* 2016;65:1-49.
2. Davies D, DeVlaming D, Haines C. Methadone analgesia for children with advanced cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;51:393-7.
3. Chou R, Cruciani RA, Fiellin DA, Compton P, Farrar JT, Haigney MC, et al. Methadone safety: A clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. *J Pain.* 2014;15:321-37.
4. Callahan RJ, Au JD, Paul M, Liu C, Yost CS. Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes: Stereospecific and subunit effects. *Anesth Analg.* 2004;98:653-9.
5. Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavakis 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.

6. Fife A, Postier A, Flood A, Friedrichsdorf SJ. Methadone conversion in infants and children: Retrospective cohort study of 199 pediatric inpatients. *J Opioid Manag.* 2016;12:123-30.

Moisés Leyva Carmona^{a,*}, Sara Gómez Bueno^b,
Lucía Ruiz Tudela^c, Javier Aguirre Rodríguez^d
y Fernando Sánchez^e

^a *Coordinador Programa de Cuidados Paliativos Pediátricos, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España*

^b *Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España*

^c *Pediatría, Unidad de Gestión Clínica de Pulpi, Área Sanitaria Almería Norte, Almería, España*

^d *Unidad de Neurología Infantil, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España*

^e *Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital La Inmaculada, Huércal-Overa, Almería, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: moisesleyva@hotmail.com
(M. Leyva Carmona).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.11.010>
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Manejo y pronóstico de la displasia epitelial intestinal



Management and prognosis of intestinal epithelial dysplasia

Sr. Editor:

La displasia epitelial intestinal (DEI) es una causa rara de diarrea intratable¹. Habitualmente, se presenta en el periodo neonatal como una diarrea grave de carácter secretor que produce fracaso intestinal permanente con dependencia indefinida de nutrición parenteral (NP). Aunque se describen casos con buena evolución², la mayoría son dependientes de NP, por lo que el trasplante intestinal es una alternativa terapéutica útil para conseguir la autonomía digestiva³.

Se revisa de forma retrospectiva a 3 pacientes diagnosticados de displasia epitelial. Se analizan variables epidemiológicas, clínicas, diagnósticas, terapéuticas y evolutivas.

La diarrea secretora comenzó en el primer mes de vida en los 3 pacientes. Una era mujer y 2, varones. La primera paciente era de nacionalidad ecuatoriana y los 2 últimos eran hermanos, de origen marroquí y nacidos de padres consanguíneos. Todos fueron recién nacidos a término y presentaron un peso adecuado al nacimiento. Las ecografías prenatales fueron normales. Ninguno de los pacientes

presentó atresia ni queratitis puntiforme. El estudio inmunológico fue normal. El estudio histológico de la mucosa intestinal demostró acortamiento de las vellosidades y agrupaciones de enterocitos de que formaban penachos (figs. 1 y 2). En el segundo y tercer paciente se confirmó la existencia de mutación en el gen EpCAM en homocigosis. Se detectó una delección intragénica de 17 bases (c.352_368del, NM_002354,2). No se realizó estudio genético en la primera paciente.

Todos precisaron NP para evitar la deshidratación. La indicación del trasplante intestinal se estableció en la primera paciente ante el estado de malnutrición severa y altos requerimientos de electrolitos. Y en el segundo y tercer paciente cuando aparecieron las complicaciones de la NP, sepsis y hepatopatía.

Actualmente, los 3 pacientes sobreviven. La primera paciente es portadora de un trasplante multivisceral tras 8 años, el segundo paciente es portador de un trasplante multivisceral tras 7 años y el tercer paciente se encuentra pendiente de revaloración terapéutica tras pérdida del injerto por un rechazo exfoliativo. Los 2 primeros pacientes tienen alimentación oral exclusiva, curva ponderal ascendente y buena calidad de vida.

La DEI fue descrita por primera vez en 1994 por Reifen et al.¹. La prevalencia se estima 1/50.000-100.000 nacidos, siendo mayor en áreas de origen árabe⁴. En algunos casos existe antecedente de hermanos fallecidos en los primeros meses de vida por diarrea grave. Han sido reportados varios casos desde la descripción de esta entidad, pero ninguno