

Caracterización del Uso de Metadona en Pacientes Paliativos en el Instituto Nacional del Cáncer, Santiago de Chile

Characterization of Methadone Use in Palliative Patients at the National Cancer Institute, Santiago, Chile

Cazanga, Victoria ⁽¹⁾; Pelissier, Teresa ⁽¹⁾; Constandil, Luis ⁽²⁾; Hernández, Alejandro ⁽²⁾; Kramer, Verónica ⁽³⁾

Resumen

Objetivos:

Realizar un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo para caracterizar el uso y efecto de metadona en una población de pacientes de la Unidad de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional del Cáncer.

Materiales y métodos:

Los datos analizados se obtuvieron desde los registros de la farmacia y las fichas clínicas de los pacientes de la Unidad de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional del Cáncer que estaban siendo tratados con metadona durante el mes de agosto de 2013. Las variables cuantificadas fueron edad, sexo, diagnóstico oncológico, tipo de dolor, motivo de indicación de metadona, duración del tratamiento, dosis utilizadas, respuesta analgésica y uso concomitante con analgésicos no opioides.

Resultados:

La población de pacientes bajo control mensual en la Unidad de Cuidados Paliativos al mes de agosto fue de 445 pacientes. En el estudio se incluyeron a 31 pacientes que estaban en ese periodo tratados con metadona, lo que representa un 7% del total de pacientes. La indicación, según tipo de dolor, fue en un 80,6% por dolor de tipo neuropático o mixto. La indicación de metadona se debió, en un 68%, a una rotación de opioides y solo en un 3% fue por indicación primaria. La dosis promedio diaria fluctuó entre 16,7 mg, al inicio del tratamiento; y 26,1 mg, al momento del estudio o periodo de observación. La mediana de uso fue de 211 días. La intensidad del dolor, medida por la Escala Numérica Verbal, fue de $8,3 \pm 0,3$ mg al inicio del tratamiento y $5,4 \pm 0,6$ mg durante el control de agosto de 2013, lo que significa una disminución promedio de 34,9%.

Discusión:

El uso de metadona en la Unidad de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional del Cáncer está en concordancia con las propuestas internacionales, indicándose principalmente como rotación de opioides y en el tratamiento del dolor neuropático. El análisis de las fichas mostró utilización de dosis bajas de metadona (menores de 30 mg), con pequeños incrementos de dosis durante el periodo de tratamiento, obteniéndose como resultado una reducción significativa del dolor.

Palabras clave: dolor oncológico, metadona, analgesia, cuidados paliativos, rotación de opioides.

Abstract

Objectives:

To carry out a descriptive and retrospective study to characterize the use and effect of methadone in a group of patients of the Palliative Care Unit of the National Cancer Institute.

Materials and methods:

The information was obtained from the patient pharmacy and clinical records at the Palliative Care Unit of the National Cancer Institute who were being treated with methadone during the month of August, 2013. The variables assessed were age, sex, oncology diagnosis, type of pain, reason for methadone prescription, treatment duration, dosage, pain response and associated use of non-opioid analgesics.

Results:

The patient group under monthly monitoring at the Palliative Care Unit in August was made up of 445 people. The study included 31 patients who at that time were being treated with methadone, 7% of the total. The indication according to the type of pain was in an 80.6% caused by a neuropathic or mixed pain. A 68% of the methadone indication was caused by an opioid rotation and only a 3% by a primary indication. The average daily dose went from 16.7 mg at the beginning to 26.1 mg at the moment the study or observation period was carried out. The use average was of 211 days. The pain intensity, using a numeric scale, was of 8.3 ± 0.3 mg at the beginning of the treatment and a 5.4 ± 0.6 mg during the August 2013 control, which means an average decrease of 34.9%.

Discussion:

The use of methadone at the Palliative Care Unit of the National Cancer Institute is in accordance with the international proposals, being indicated mostly as opioid rotation and in the neuropathic pain treatment. The record analysis showed a low dose use of methadone (lower than 30 mg), with small dose increase during the treatment period, getting a significant pain decrease as a result.

Keywords: oncology pain; methadone; analgesia; palliative care; opioid rotation.

(1) Programa Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago. Chile.

(2) Laboratorio de Neurobiología, CEDENNA, Facultad de Química y Biología, Universidad de Santiago de Chile. Santiago. Chile.

(3) Unidad de Cuidados Paliativos, Instituto Nacional del Cáncer. Santiago. Chile.

Introducción

La metadona es un analgésico opioide sintético, que ha sido utilizado habitualmente como fármaco de mantención en el tratamiento de la dependencia a opioides. Sin embargo, en los últimos 20 años, numerosos estudios han demostrado la eficacia y ventajas del uso de metadona en el tratamiento del dolor por cáncer (1, 4), específicamente para el alivio del dolor neuropático

con pobre respuesta a otros opioides en el ámbito de los cuidados paliativos (3).

La metadona es un fármaco muy liposoluble, posee una alta biodisponibilidad oral y rectal (1, 5), con una fase de distribución rápida y una amplia distribución tisular, lo que permite mantener concentraciones plasmáticas terapéuticas durante los tratamientos de dolor crónico (6). Además, posee una fase de eliminación lenta y una vida media de aproximadamente 24 horas, con un rango entre 8 a 90 horas (7), lo que permite llevar a cabo su administración en intervalos mayores a 12 horas y, en ciertos casos, hasta 24 horas (6). La metadona presenta una pequeña eliminación renal y no se han descrito metabolitos activos, lo que evita su acumulación plasmática en caso de falla renal (6, 8). Otra ventaja del uso de metadona es la disminución de los efectos adversos asociados a los opioides, como la constipación (6), el efecto sedante y las náuseas (1). Finalmente, es necesario destacar que la metadona presenta un costo notoriamente menor que otros opioides usados en el tercer peldaño de la Escala Analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9, 10). En consecuencia, la metadona ha logrado posicionarse como opción terapéutica en el tercer peldaño analgésico de la OMS para el tratamiento del dolor asociado a cáncer, de acuerdo a las recomendaciones de la European Association for Palliative Care (EAPC) (11), pasando desde un opioide de segunda o tercera línea de uso a uno de primera línea (7).

La mayor desventaja de la metadona es que presenta una vida media muy variable entre individuos, lo que dificulta predecir los niveles plasmáticos y, por lo tanto, su potencial toxicidad. Debido a este motivo, las guías clínicas de la EAPC recomiendan su utilización solo por parte de especialistas de experiencia en el área de dolor en cuidados paliativos (11). Junto a lo anterior, la metadona se ha asociado con una prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (asociado a taquicardia ventricular), en algunos pacientes que están bajo su tratamiento (12), lo que contribuye a que su terapia deba ser instaurada con precaución.

La metadona presenta actividad agonista del receptor μ opioide y antagonista del receptor de glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato), lo que la diferencia de otros opioides, fundamentando su uso en el tratamiento del dolor neuropático (6, 8). Este mecanismo de acción dual contribuye a que la metadona desarrolle un nivel de tolerancia más tardío que otros analgésicos, como la morfina.

Las primeras investigaciones sobre el uso de metadona en dolor por cáncer datan de la década de 1980, con el estudio de Ventafridda et al., 1986 (13), constituyendo el primer ensayo randomizado abierto, en el cual se estudió la administración oral de metadona y morfina en el tratamiento de este tipo de dolor. Ambos tratamientos fueron igualmente efectivos en el control del dolor, sin embargo, las dosis de metadona no sufrieron incrementos a lo largo del periodo de observación, a diferencia de las dosis de morfina, apoyando el uso de la metadona como una alternativa válida en el alivio del dolor por cáncer. En un estudio retrospectivo, De Conno et al., 1996 (14), mostraron también que la metadona fue un analgésico útil para el tratamiento del dolor por cáncer avanzado, con bajos incrementos de dosis en un periodo de 90 días. Posteriormente en 1998, Mercadante et al. (15) mostraron que los pacientes tratados con metadona reportaron incrementos de dosis significativamente menores (1,7%) que los observados en los pacientes tratados con morfina (3,5%) y con una respuesta analgésica más estable en el tiempo. Dentro del ámbito de América Latina, la primera experiencia

formal en Chile respecto al uso de metadona corresponde al estudio multicéntrico liderado por Bruera en el año 2004 (9), en el cual se analizó la eficacia y tolerancia de metadona en pacientes paliativos como opioide de primera línea en comparación con morfina, lográndose un control del dolor y seguridad semejantes. Por lo tanto, en estos estudios se avala la eficacia y seguridad de la metadona con resultados semejantes a la morfina en el manejo del paciente oncológico.

A raíz de los antecedentes expuestos, se realizó un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo para caracterizar la población de pacientes que es tratada con metadona en la Unidad de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional del Cáncer, evaluando variables como edad, sexo, diagnóstico oncológico, tipo de dolor, motivo de indicación, duración del tratamiento, dosis utilizadas y uso concomitante con otros analgésicos.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes de la Unidad de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional del Cáncer (INC), que al mes de agosto de 2013 estaban siendo tratados con metadona. La información de los pacientes bajo tratamiento con metadona se obtuvo de los registros computarizados de recetas que lleva la farmacia del hospital y de la posterior revisión de las fichas clínicas de estos pacientes. Se excluyeron del análisis los pacientes que solo recibieron metadona en dosis única. Se analizaron los datos de edad, sexo, diagnóstico oncológico, dosis de metadona recibidas, así como las variaciones en las dosis. Los pacientes involucrados en el estudio se separaron en forma arbitraria en pacientes que utilizaron metadona por un periodo inferior a 6 meses, un periodo entre 6 y 12 meses, y periodos mayores a 12 meses, con la finalidad de estudiar si el factor tiempo influía en el incremento de dosis requeridas. Además, se evaluó el motivo de la indicación de metadona, el tipo de dolor e intensidad de éste mediante la puntuación en la Escala Numérica Verbal (ENV) (16) y, finalmente, el uso concomitante de otros analgésicos. El análisis de las fichas se realizó con la aprobación del Comité de Investigación del INC.

El conjunto de datos extraídos se muestra como promedio y/o mediana \pm error estándar. Los resultados se analizaron con la prueba t de student o ANOVA de una vía, seguido del test Post Hoc de Bonferroni, según correspondiera, utilizando el programa GraphPad InStat versión 3.05.

Resultados

En el mes de agosto de 2013, un total de 445 pacientes estaba bajo control en la Unidad de Cuidados Paliativos del Instituto Nacional del Cáncer, de los cuales solo 31 (7%) se encontraba en tratamiento con este fármaco. La población de pacientes tratados con metadona presentó un promedio de edad de $57,42 \pm 2,8$ años; el número de varones fue 15 (48%) y de mujeres fue 16 (52%). Entre los motivos de indicación de la metadona se encontró: rotación de opioide en 21 pacientes (68%), indicación primaria en 1 (3%) y no especificado en 9 pacientes (29%). Respecto al tipo de dolor que padecían, se encontró que 9 pacientes presentaron dolor neuropático (29%), 6 pacientes dolor somático (19%), 16 pacientes dolor mixto (52%) y ningún paciente presentó dolor visceral puro (Fig. 1). El cáncer diagnosticado a los pacientes en estudio se localizó en: cabeza y cuello, 4 pacientes (12,9%); cáncer genitourinario, 8 pacientes (25,8%); cáncer de mama, 6 pacientes (19,4%); cáncer digestivo, 5 pacientes (16,1%); y cáncer oncohematológico, 4 pacientes (12,9%).

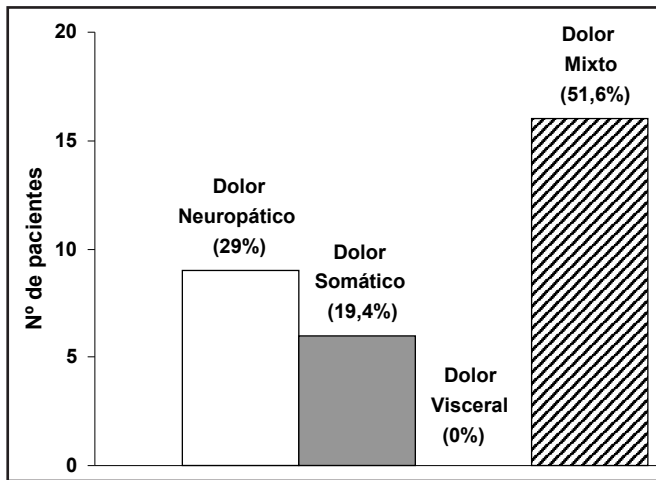


Figura 1. Tipos de dolor en pacientes tratados con metadona.

La mediana del tiempo de latencia desde el ingreso a la Unidad de Cuidados Paliativos hasta el inicio de tratamiento con metadona fue de 143 días, con un mínimo de 0 días y un máximo de 3.488 días. Por otro lado, la mediana del tiempo total de uso de metadona fue de 211 días, con un mínimo de 2 y un máximo de 2.978 días.

Respecto a las variaciones de dosis diaria administrada de metadona, la dosis inicial promedio del total de pacientes analizados fue de $16,8 \pm 1,2$ mg; y la dosis promedio al mes de agosto (final) fue de $26,1 \pm 2,0$ mg, con un delta de dosis de $9,4 \pm 1,7$ mg, lo que implica un aumento de dosis de 64,3% ($p < 0,001$). En el análisis por tiempo de uso, los pacientes en tratamiento con metadona por un período menor a 6 meses (15 casos) tuvieron una dosis inicial de $16,3 \pm 1,5$ mg y final de $23,3 \pm 2,8$ mg, con un 44% de aumento de dosis ($p < 0,05$). Los pacientes con uso entre 6 y 12 meses (6 casos) presentaron una dosis inicial de $20,0 \pm 3,4$ mg y final de $34,2 \pm 4,9$ mg, lo que representa un aumento de 71% de la dosis ($p < 0,05$). Los pacientes con uso de metadona por un período mayor a 12 meses (10 casos) comenzaron con una dosis de $15,5 \pm 2,2$ mg y final de $25,5 \pm 3,5$ mg con 71,7% de cambio ($p < 0,05$) (Figura 2).

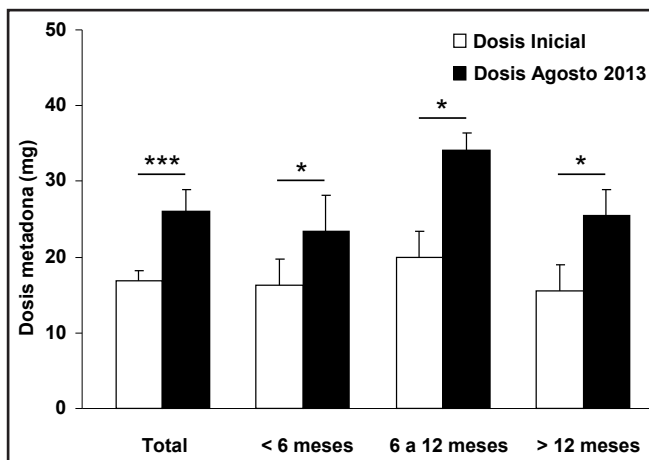


Figura 2. Variaciones de dosis de metadona administradas para total de pacientes y de acuerdo a la duración del tratamiento con metadona. Dosis inicial versus Dosis agosto 2013.

La puntuación promedio de ENV de dolor referido para el total de pacientes al inicio del tratamiento fue de $8,3 \pm 0,3$ y de $5,4 \pm 0,6$ al final en agosto, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Para los pacientes con uso de metadona menor a 6 meses, el ENV al inicio de tratamiento fue de 8,5 y en agosto de 5,3 ($p < 0,01$). Entre 6 a 12 meses, el ENV al inicio fue de 8,0 y final de 7,3 (NS). Para tratamiento mayor a 12 meses, el ENV al inicio fue de 8,1 y final de 4,3 ($p < 0,05$). (Figura 3). El Δ ENV para administración menor a 6 meses fue de -3,2, para 6 a 12 meses fue de -0,7 y para mayor a 12 meses fue de -3,8.

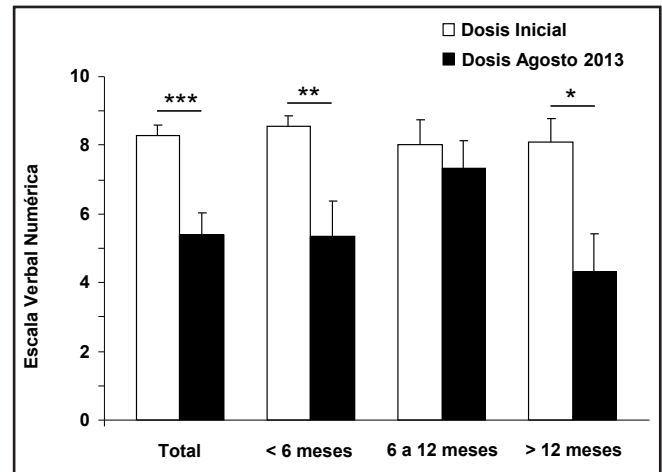


Figura 3. Puntuación ENV para total de pacientes y de acuerdo a duración de tratamiento con metadona. Dosis inicial versus Dosis agosto 2013.

De los pacientes tratados con metadona, el 24% presentó co-prescripción con AINES (paracetamol, dipirona y/o ibuprofeno); un 55% presentó co-prescripción con coadyuvantes como gabapentina o pregabalina, y un 21% de los pacientes presentó co-prescripción con ambos, AINES y coadyuvantes (Figura 4).

No se presentaron suspensiones de metadona por reacciones adversas al fármaco.

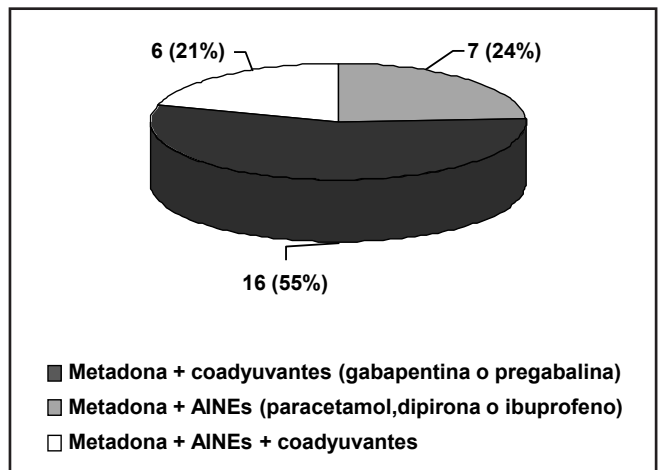


Figura 4. Asociación de metadona con otros analgésicos.

Discusión

En este estudio se caracterizó la población de pacientes que utilizaban metadona como analgésico en la Unidad de Cuidados Paliativos del INC. Las dosis de metadona administradas al inicio del tratamiento fueron en promedio de $16,8 \pm 1,2$ mg diarios, llegando a máximos de $26,1 \pm 2,0$ mg al momento del estudio, y generando un promedio de 35% de alivio del dolor según la escala ENV. Estos resultados son similares a aquéllos reportados en otras investigaciones, como los obtenidos en los estudios de Ventafridda et al., 1986 (13), donde se administró como promedio 18 mg en comparación a 72 mg de morfina; y a los estudios de DeConno et al., 1996 (14), quienes demostraron que la administración de metadona oral cada 8 horas fue un analgésico apropiado para el dolor por cáncer avanzado, con dosis e incrementos de dosis bajos, con una dosis media que varió desde 14 mg al día 7 hasta 23,65 mg al día 90. Al mismo tiempo, las dosis requeridas en estos estudios fueron menores a las dosis utilizadas de morfina en otros estudios (17, 18). Por su parte, Mercadante et al., 1999 (19) encontraron una disminución significativa del dolor y la intensidad de los síntomas dentro de 24 horas después de la sustitución de morfina por metadona en la mayoría de los pacientes (19 de 24) y no se registraron cambios significativos en las dosis de metadona en los 3 días posteriores a la rotación, mientras que Bruera et al., 2004 (9) utilizaron dosis promedio de 17,5 mg y 20 mg a los días 14 y 28 de tratamiento. Nuestras dosis, de igual manera que las de los autores señalados, fueron menores a las que se administraron en el estudio de Centeno et al., 2004 (20), donde se utilizaron dosis promedio de metadona de 31,6 mg al inicio de tratamiento, y también menores que las dosis de metadona descritas en el estudio de Moksnes et al., 2011 (21) y Rhondali et al., 2013 (4), siendo en este último caso la dosis más alta de 200 mg/día. El incremento de dosis en nuestro estudio, si bien es estadísticamente significativo, desde el punto de vista clínico y en comparación con los incrementos de morfina no es relevante (17, 18).

Respecto a la respuesta analgésica con metadona, la disminución de la ENV (de 8,3 a 5,4) fue similar a los valores del estudio de Centeno et al., 2004 (20), donde se obtuvo un ENV inicial de 8/10 y final de 4/10 en tratamiento con metadona para el dolor por cáncer. La principal asociación de metadona fue con coadyuvantes para dolor neuropático, como gabapentinoides y en menor porcentaje con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), debido a que estos últimos generalmente comienzan a retirarse en el peldaño III de la escalera analgésica, especialmente si el tipo de dolor tiene un componente neuropático, donde no se ha demostrado su eficacia. Estos resultados son comparables a los de Rowley et al., 2011 (22), donde los pacientes en tratamiento con metadona también requirieron de agentes adyuvantes como antiinflamatorios no esteroideos y adyuvantes neuropáticos.

La localización del cáncer fue mayoritariamente a nivel genitourinario, resultado comparable al de Benítez-Rosario et al., 2004 (23), en que el cáncer a este nivel también fue el más frecuente, seguido por cáncer de localización en cabeza y cuello, que estaría relacionado con el componente neuropático del dolor en estas localizaciones, no así el de localización visceral, asociado generalmente a dolor de tipo visceral. En el presente estudio se observó que cuando el dolor era solo visceral la metadona no fue indicada.

Respecto a la indicación de metadona, en la mayoría de los casos fue por rotación de opioides y no como indicación primaria, por lo que sería de utilidad considerar esta última opción en la indicación del tratamiento de metadona, tomando en cuenta que se recomienda

su indicación como opioide de primera línea en determinados casos (7), y que su eficacia ha demostrado ser equivalente a la de la morfina en distintos estudios (9) con buenos efectos en el control del dolor por cáncer (10), lo que coincide con el presente estudio en el que se obtuvo una disminución importante en la intensidad del dolor con el uso de metadona.

Por otro lado, el uso de metadona fue mayormente indicado para tratamiento del dolor de tipo neuropático y mixto, sin ser utilizada para dolor visceral, lo que está reflejado por su mecanismo de acción y mayor eficacia en dolor neuropático. Su frecuencia de uso no ha sido tan alta como pudiese ser, considerando sus numerosas ventajas (menor a 10%), debido a que está reservado para especialistas del área y a las características de su farmacocinética, anteriormente mencionadas.

Con los resultados obtenidos en este estudio, creemos que la metadona debe considerarse como una alternativa útil para los pacientes que presenten efectos colaterales indeseados, asociados al uso de otros opioides o que presentan neurotoxicidad inducida por opioides, la que podría ser producida por la acumulación de sus metabolitos activos, considerando que la metadona es el fármaco considerado más frecuentemente en la rotación de opioides, según la EAPC (11). Además, se ha demostrado en pacientes tratados con metadona un efecto analgésico más estable en el tiempo, en comparación con aquéllos tratados con morfina, lo que se suma a la seguridad y eficacia que ha demostrado en diversos estudios (6), incluyendo éste, donde la metadona fue bien tolerada, sin haberse reportado presencia de efectos adversos.

Otra ventaja de la metadona es su bajo costo, lo que tiene importancia para la adherencia al tratamiento analgésico y asegura su adecuada aplicación en cuidados paliativos de los pacientes que se encuentran en las últimas etapas del cáncer (9).

Frente a las complicaciones que puede traer su administración, como acumulación del fármaco u otros efectos adversos, es importante no descuidar el monitoreo del paciente y tener en cuenta las variaciones interindividuales de la farmacocinética de la metadona. Por este motivo, su prescripción debe ser realizada únicamente por especialistas del área de cuidados paliativos (11).

Respecto a la relación de altas dosis de metadona con alargamiento del intervalo QT (12), existe evidencia del efecto de la metadona sobre el intervalo QT en pacientes con cáncer, donde se determinó que ciertos pacientes presentaron alargamiento de QT de línea base previo al tratamiento con metadona y solo un paciente de un total de 64 en tratamiento con metadona presentó prolongación del intervalo QT, lo que confirma la seguridad de metadona para el control del dolor en pacientes con cáncer del área de cuidados paliativos (24). Debe entonces considerarse que este riesgo puede estar determinado por otros factores, como interacción con algunos fármacos, alteraciones electrolíticas o fallas cardíacas (5, 7), por lo que se recomienda la monitorización mediante ECG de los pacientes en tratamiento con metadona que tengan condiciones predisponentes a arritmias y prolongación del QT (7) y, además, esta asociación se ha reportado en pacientes en tratamiento con dosis de metadona mayores a 300 mg/día (4). En este estudio retrospectivo no se contó con mediciones específicas del intervalo QT, pero desde el punto de vista clínico no se reportaron arritmias en este grupo de pacientes, lo que es esperable, dadas las dosis bajas de metadona que se utilizaron, a diferencia de los estudios que así lo reportan.

Concluyendo, en base a los resultados de este estudio, consideramos que la metadona representa una opción farmacológica de utilidad y conveniente en el tratamiento del dolor por cáncer, pudiendo

administrarse asociada a otros fármacos, como gabapentinoides u otros, lo que está en concordancia con las propuestas internacionales. Por lo tanto, creemos que es de importancia considerar las ventajas de la metadona frente a otros opioides, como la morfina, para continuar promoviendo su aplicación clínica en el tratamiento del dolor de origen oncológico en cuidados paliativos. En el futuro, serían beneficiosos estudios para evaluar el uso de metadona en otras unidades de cuidados paliativos, ya que estos resultados reflejan la experiencia de un centro de atención especializado de cuidados paliativos de carácter público, por lo que se hace necesario extender el estudio a otras unidades de tipo público o privado, para evaluar la homogeneidad del perfil de uso de la metadona. Considerando que la metadona es un opioide de bajo costo disponible en Latinoamérica en forma oral e inyectable y, de acuerdo a nuestra experiencia y la de otros autores con una buena eficacia analgésica y menores incrementos de dosis, sin efectos adversos relevantes, es recomendable para sustituir a la morfina en el tratamiento del dolor oncológico, especialmente en dolor con componente neuropático en cuidados paliativos, sola o asociada a coadyuvantes analgésicos. Su uso, sin embargo, como lo recomienda la EAPC, debe ser dirigido sólo por especialistas de experiencia en esta área, debido a sus complejas características farmacológicas.

Referencias Bibliográficas

- (1) Davis MP, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drugs interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9:73-83.
- (2) Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, Gebbia V, Ripamonti C. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J ClinOncol* 2001; 19:2898-2904.
- (3) Hawley P, Liebscher R, Wilford J. Continuing methadone for pain in palliative care. *Pain Res Manag* 2013; 18:83-86.
- (4) Rhondali W, Tremellat F, Ledoux M, Ciaias JF, Bruera E, Filbet M. Methadone rotation for cancer patients with refractory pain in a palliative care unit: an observational study. *J PalliatMed* 2013; 16:1382-1387.
- (5) Fredheim OMS, Moksnes K, Borchgrevink PC, Kaasa S, Dale O. Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52:879-889.
- (6) Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J PalliatMed* 2002; 5:127-138.
- (7) Shaiova L, Berger A, Blinderman CD, Bruera E, Davis MP, Derby S, Inturrisi C, Kalman J, Mehta D, Pappagallo M, Perlov E. Consensus guideline on parenteral methadone use in pain and palliative care. *PalliatSupportCare* 2008; 6:165-176.
- (8) Soares LG. Methadone for cancer pain: what have we learned from clinical studies? *Am J HospPalliatCare* 2005; 22:223-227.
- (9) Bruera E, Palmer JL, Bosnjak S, Rico MA, Moyano J, Sweeney C, Strasser F, Willey J, Bertolino M, Mathias C, Spruyt O, Fisch MJ. Methadone versus morphine as a first line strong opioid for cancer pain: a randomized, double-blind study. *J ClinOncol* 2004; 22:185-192.
- (10) Parsons HA, de la Cruz M, El Osta B, Li Z, Calderon B, Palmer JL, Bruera E. Methadone initiation and rotation in the outpatient setting for patients with cancer pain. *Cancer* 2010; 116:520-528.
- (11) Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13:e58-68.
- (12) Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:825-833.
- (13) Ventafridda V, Ripamonti C, Bianchi M, Sbanotto A, De Conno F. A randomized study on oral administration of morphine and methadone in the treatment of cancer pain. *J PainSymptomManage* 1986; 1:203-207.
- (14) De Conno F, Groff L, Brunelli C, Zecca E, Ventafridda V, Ripamonti C. Clinical experience with oral methadone administration in the treatment of pain in 196 advanced cancer patients. *J ClinOncol* 1996; 14:2836-2842.
- (15) 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 ClinOncol* 1998; 16:3656-3661.
- (16) Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 378-381.
- (17) Bercovitch M, Waller A, Adunsky A. High dose morphine use in the hospice setting. A database survey of patient characteristics and effect on life expectancy. *Cancer* 1999; 86:871-877.
- (18) Klepstad P, Kaasa S, Cherny N, Hanks G, de Conno F; Research Steering Committee of the EAPC. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005; 19:477-484.
- (19) Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J ClinOncol* 1999; 17:3307-3312.
- (20) Centeno C, Sánchez R, Vara F. Metadona en el tratamiento del dolor por cáncer: experiencia del Hospital Los Montalvos, Salamanca. *Med Pal* 2004; 11:157-163.
- (21) 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 randomized clinical phase II trial. *Eur J Cancer* 2011; 47:2463-2470.
- (22) Rowley D, Mc Lean S, O' Gorman A, Ryan K, McQuillan R. Review of cancer pain management in patients receiving maintenance methadone therapy. *Am J HospPalliat Care* 2011; 28:183-187.
- (23) Benítez-Rosario MA, Feria M, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, Martín-Ortega JJ. Opioid switching from transdermal fentanyl to oral methadone in patients with cancer pain. *Cancer* 2004; 101:2866-2873.
- (24) Reddy S, Hui D, El Osta B, De la Cruz M, Walker P, Palmer JL, Bruera E. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J PalliatMed* 2010; 13:33-38.

Conflicto de Interés:

Autor (es) no declaran conflicto de interés en el presente trabajo.

Recibido el 11 de abril de 2017, aceptado para publicación el 28 de julio de 2017.

Correspondencia a:
 Dra. Verónica Kramer Aldunate
 Unidad de Cuidados Paliativos.
 Instituto Nacional del Cáncer.
 Santiago, Chile.
 Email: vkramer@incancer.cl