



UNIVERSITAT DE VIC
UNIVERSITAT CENTRAL
DE CATALUNYA

**Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado
simple ciego comparativo entre dos ratios de
conversión de metadona parenteral a metadona
oral en pacientes con cáncer avanzado y dolor**

Doctorando: Jesús González Barboteo

Director de la tesis doctoral: Dr. Xavier Gómez-Batiste Alentorn

Memoria para optar al grado de Doctor por la Universitat de Vic.

Barcelona, 12 de Octubre de 2016.

**Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado simple
ciego comparativo entre dos ratios de conversión
de metadona parenteral a metadona oral en
pacientes con cáncer avanzado y dolor
oncológico.**

Tesis Doctoral presentada por

Jesús González Barboteo

para obtener el grado de Doctor

Tesis Doctoral dirigida por el Dr. X. Gómez-Batiste Alentorn (UVIC)

Programa de Doctorado en Salud, Bienestar y Calidad

Cátedra de Cuidados Paliativos

Universitat de Vic. Universitat Central de Catalunya

Octubre de 2016

“...nada está perdido mientras haya ilusión por encontrarlo”

San Agustín (De música)

“...si no sabes algo, búscalo en los libros”

J.G.L. y R.B.M.

ÍNDICE



ÍNDICE

I.	PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS	9
<i>I.I</i>	<i>Presentación</i>	9
<i>I.II</i>	<i>Agradecimientos</i>	12
II.	ÍNDICE DE ABREVIATURAS	18
III.	ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	22
1.	INTRODUCCIÓN	25
<i>1.1</i>	<i>Antecedentes científicos y marco conceptual</i>	25
1.1.1	Dolor oncológico	25
1.1.2	Manejo del dolor difícil	26
<i>1.1.2.1</i>	<i>Cambio de vía de administración</i>	27
<i>1.1.2.2</i>	<i>Rotación de opioides</i>	29
1.1.3	Metadona como fármaco analgésico	37
<i>1.1.3.1</i>	<i>Fórmula química</i>	38
<i>1.1.3.2</i>	<i>Propiedades farmacológicas</i>	39
<i>1.1.3.3</i>	<i>Indicaciones de uso en el paciente oncológico</i>	41
<i>1.1.3.4</i>	<i>Contraindicaciones</i>	42
<i>1.1.3.5</i>	<i>Efectos secundarios</i>	42
<i>1.1.3.6</i>	<i>Interacciones farmacológicas</i>	44
<i>1.1.3.7</i>	<i>Vías de administración</i>	47
<i>1.1.3.8</i>	<i>Modo de empleo</i>	48
1.1.4	Metadona y rotación de opioides	50
<i>1.1.4.1</i>	<i>Cambio de un opioide a metadona</i>	51
<i>1.1.4.2</i>	<i>Cambio de metadona a otro opioide</i>	52
1.1.5	Experiencias clínicas con metadona parenteral en el paciente oncológico	53
1.1.6	Conclusiones de la introducción	54
<i>1.2</i>	<i>Antecedentes profesionales-personales</i>	55

2.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	57
3.	HIPÓTESIS	61
4.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	62
4.1	<i>Objetivos primarios</i>	62
4.2	<i>Objetivos secundarios</i>	62
5.	MÉTODOS	63
5.1	<i>Diseño del estudio</i>	63
5.2	<i>Variables del estudio</i>	66
5.2.1	Variable principal	66
5.2.2	Variables secundarias	68
5.2.2.1	<i>Variables instrumentales</i>	68
5.2.2.2	<i>Variables descriptivas</i>	68
5.3	<i>Aleatorización y enmascaramiento</i>	72
5.3.1	Proceso de aleatorización	72
5.3.2	Enmascaramiento	72
5.4	<i>Intervención del estudio</i>	73
5.5	<i>Recogida de datos</i>	76
5.6	<i>Selección y retirada de sujetos</i>	77
5.6.1	Criterios de inclusión	77
5.6.2	Criterios de exclusión	77
5.6.3	Criterios de retirada de los sujetos	78
5.7	<i>Tratamiento de los sujetos</i>	79
5.8	<i>Valoración de la eficacia</i>	81
5.9	<i>Valoración de la seguridad</i>	83
5.9.1	Acontecimientos adversos	83
5.9.1.1	<i>Definiciones</i>	83
5.9.1.2	<i>Criterios de imputabilidad</i>	85
5.9.1.3	<i>Procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados</i>	86
5.10	<i>Estadística</i>	87
5.10.1	Poblaciones de análisis	87

5.10.2	Métodos estadísticos	88
5.10.3	Cálculo del tamaño muestral	89
5.11	<i>Control de calidad</i>	89
5.12	<i>Aspectos éticos</i>	90
5.13	<i>Manejo de datos y archivo de los registros</i>	91
5.14	<i>Financiación y seguros</i>	91
5.15	<i>Modificaciones del protocolo original</i>	93
5.15.1	Modificaciones relevantes al protocolo	93
5.15.2	Enmiendas no relevantes al protocolo	95
6.	RESULTADOS	96
6.1	<i>Características generales</i>	96
6.2	<i>Metadona y medicación analgésica de rescate</i>	106
6.3	<i>Fármacos analgésicos y co-analgésicos</i>	112
6.4	<i>Control del dolor</i>	115
6.5	<i>Efectos secundarios atribuibles a la metadona</i>	122
6.6	<i>Acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio</i>	127
6.7	<i>Variable principal</i>	134
6.8	<i>Evaluación de los pacientes “fracasos”</i>	135
6.9	<i>Otros análisis no incluidos dentro del protocolo inicial</i>	137
7.	DISCUSIÓN	139
7.1	Comentarios globales	139
7.2	Fortalezas	144
7.3	Limitaciones	147
8.	CONCLUSIONES FINALES	152
9.	BIBLIOGRAFÍA	153
10.	ANEXOS	169
<i>Anexo I</i>	<i>Protocolo del estudio versión 7</i>	169
<i>Anexo II</i>	<i>Ficha técnica de Eptadone©</i>	170
<i>Anexo III</i>	<i>Ficha técnica de Metasedin© inyectable</i>	171
<i>Anexo IV</i>	<i>Plan Normalizado de Trabajo para la adquisición, almacenamiento y dispensación de los medicamentos de estudio</i>	172

<i>Anexo V</i>	<i>Modelo de hoja de prescripción de medicación</i>	173
<i>Anexo VI</i>	<i>Modelo de hoja de registro de la medicación</i>	174
<i>Anexo VII</i>	<i>Cuaderno de recogida de datos en formato físico del investigador</i>	175
<i>Anexo VIII</i>	<i>Cuaderno de recogida de datos en formato físico del evaluador</i>	176
<i>Anexo IX</i>	<i>Escalas utilizadas durante el estudio</i>	177
<i>Anexo X</i>	<i>Formulario de notificación de reacción adversa grave</i>	178
<i>Anexo XI</i>	<i>Hoja de información a enfermería</i>	180
<i>Anexo XII</i>	<i>Notificación de aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge</i>	182
<i>Anexo XIII</i>	<i>Notificación de la aprobación de la realización del ensayo clínica por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios</i>	184
<i>Anexo XIV</i>	<i>Hoja de información y consentimiento informado</i>	187
<i>Anexo XV</i>	<i>Notificación de la concesión de ayudas por parte del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad</i>	188
<i>Anexo XVI</i>	<i>Resolución Provisional del Programa Intramuros 2010</i>	190
<i>Anexo XVII</i>	<i>Dictamen favorable del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge de las diferentes modificaciones relevantes del protocolo</i>	191

I. PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

I. PRESENTACIÓN Y AGRADECIMIENTOS

1.1 Presentación

El proyecto presentado en el siguiente documento corresponde a un ensayo clínico simple ciego con evaluación ciega por parte de terceros entre dos ratios de conversión de metadona parenteral (MTD-P) a vía oral (VO) en pacientes (pts.) con cáncer avanzado que tras buen control del dolor con MTD-P es necesario pasar a metadona oral (MTD-O) a criterio del médico tratante. El objetivo de este estudio ha sido determinar cuál de los dos ratios evaluados presentaba menos toxicidad manteniendo el mismo control del dolor tras pasar la MTD-P a VO.

Este proyecto de Tesis Doctoral ha sido llevado a cabo en el Departament de Salut, Benestar i Qualitat de la Universitat de Vic. Su periodo de ejecución se ha desarrollado entre los años 2010 y el 2016.

Los resultados de este trabajo han sido presentados como comunicación póster en el ASCO Palliative Care In Oncology Symposium 2016, San Francisco.

El director de la Tesis Doctoral ha sido:

Dr. Xavier Gómez Batiste Alentorn

Director de Quality.

Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud en Políticas y Programas Públicos de Cuidados Paliativos. Institut Català d'Oncologia.

Cátedra de Cuidados Paliativos, Universitat de Vic

El promotor del estudio ha sido:

Jesús González-Barboteo

Servicio de Cuidados Paliativos

Hospital Duran i Reynals

Institut Català d'Oncologia.

El proyecto ha sido avalado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y los directores Asistenciales del Hospital Duran i Reynals (L'Hospitalet de Llobregat), el Hospital Universitari Arnau de Vilanova (Lleida) y el Hospital Universitario La Paz (Madrid).

El proyecto está registrado en la Agencia Europea de Registro de Ensayos Clínicos (Abril 2011, N° EUDRACT: 2010-024092-39) y en la plataforma Clinical Trials (Abril 2013, NTC 018363328).

Esta Tesis Doctoral se ha podido llevar a cabo gracias a la inestimable participación y colaboración de:

- Todos los pacientes del Hospital Duran i Reynals (DiR) de L'Hospitalet de Llobregat, Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida y el Hospital Universitario de la Paz de Madrid que aceptaron participar en el estudio.
- Todo el personal (equipos de dirección, personal médico y de enfermería, personal de Farmacia y personal adscrito a las unidades de investigación de la Fundaciones Investigadoras asociadas a los centros participantes (IDIBELL, IRBLleida e IDIPAZ).
- El personal de la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de Bellvitge (UICEC) y la Unidad de Ensayos Clínicos del Instituto para la Investigación del Hospital Doce de Octubre de Madrid.
- A todo el equipo investigador: Dr. Porta-Sales, Dra. María Nabal-Vicuña, Dra. Leyre Díaz-Porres, Sra. Silvia Llorens-Torromé, Dr. Jaume Canal, Dr. Alberto Alonso-Babarro, Dra. Yolanda Vilches, Dra, Cristina Garzón-Rodríguez, Xavier Gómez-Batiste y Eduardo Bruera.
- A Ferrán Torres de la Unidad de Bioestadística de la Universidad Autónoma de Barcelona. Hospital Clinic Barcelona. Fundación IDIBAPS.

Para la realización de este estudio se ha dispuesto de la ayuda económica obtenida a través de la beca otorgada por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (“Ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente” otorgada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios convocatoria 2010 (EC10-133) y a través de las ayudas para la realización de ensayos y estudios clínicos a través de la convocatoria intramural 2011 del Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en

Red (CAIBER 2011/020) y posteriormente Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII); convocatoria de la Acción Estratégica en Salud del ISCIII del 2014 para aspectos específicos como la monitorización, soporte estadístico, plataforma de base de datos on-line y honorarios de los evaluadores ciegos.

Los investigadores participantes en este estudio no han recibido ningún tipo de ayuda económica personal en concepto de cobro.

I.II Agradecimientos

En el planteamiento, desarrollo y ejecución de este proyecto han participado multitud de personas que sin su ayuda, interés, esfuerzo y sacrificio hubiese sido imposible llevarlo a cabo. A todos ellos quiero expresar mi más profundo agradecimiento:

A todos los pacientes y familias que han formado parte de este estudio. Gracias por su tiempo, altruismo y confianza.

A todos los pacientes y sus familias que me dan la oportunidad de atenderles en mi actividad diaria. Gracias por su confianza y por hacerme partícipe de un momento muy especial en sus vidas, la lucha contra el cáncer, y el proceso íntimo y personal del final de la vida. Gracias por enseñarme tanto y hacerme más persona.

Al Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad y al ISCIII por haber apoyado este proyecto y por dedicar parte del presupuesto a los Cuidados Paliativos. Espero que continúen en esta línea.

Al Institut Català d'Oncologia (ICO), a la Dra. Calle y al Dr. Trelis por su apoyo institucional y personal en este trabajo.

A mis compañeros de trabajo Gala Serrano, Joana Llobera, Christian Villavicencio, Eugenia López, Deborah Moreno, Ana Luque, María Labori, Claudia, Roser y Montse por su apoyo, consideración y paciencia, así como su inestimable tiempo y esfuerzo en el reclutamiento de pts. y por substituirme en los momentos que por motivos del estudio me he ausentado del trabajo.

A todo el equipo de enfermería de los tres servicios y hospitales implicados. Nunca dejaré de estar agradecido por su esfuerzo, implicación, interés y entusiasmo en intentar realizar su trabajo del día a día y en especial la investigación de la mejor manera posible. Los médicos nunca seremos conscientes de la importantísima labor que hace el personal de enfermería en estas tareas. En este sentido mi reconocimiento y respeto. En especial, quería dar las gracias a las supervisoras de los tres centros pues su labor docente y de supervisión y de ayuda que durante el periodo de reclutamiento ha sido fundamental.

A los evaluadores ciegos que han participado en el ensayo. Su cuidado, implicación y respeto a las normas del estudio son una garantía de este trabajo.

Ha sido un verdadero privilegio y un honor poder realizar este estudio dentro de un equipo investigador tan excelente. Compromiso, responsabilidad, creatividad, esfuerzo y apoyo han marcado la dinámica de trabajo. Reconozco que estar rodeados de grandísimos profesionales me ha provocado un enorme grado de responsabilidad al liderar este grupo de expertos. Muchas gracias Josep, María, Leyre, Jaume, Alberto, Yolanda, Silvia, Cristina y Eduardo por vuestro apoyo y sabiduría.

Quería dar las gracias especialmente al equipo de la UICEC del Hospital Universitario de Bellvitge. Su apoyo logístico, científico, estadístico, vital y también psicológico y moral han sido fundamentales en el desarrollo del estudio. El camino no siempre ha sido fácil pero ha sido una experiencia enriquecedora a todos los niveles. Seguro que contaré con ellos en otra empresa como ésta. Reconozco que me cuesta destacar a alguien dentro de todo el equipo pero reconozco que merece toda mi admiración a Mireia Sanllorente que no sé qué hubiese hecho sin ella.

A mis amigos y compañeros del día a día: Jorge, Edu, Rosa, Francisco, Pili, Francis, Eugenia, Anastasi, entre otros por vuestro apoyo, paciencia y aguantarme mis enfados, desesperos y mal humor, así como por infundirme ánimos en los momentos de flaqueza.

Aunque pueden formar parte de grupos de personas ya mencionados quería dedicar unas palabras concretas a algunas personas:

- Gracias Xavier por confiar siempre en mí. Gracias por admitirme tal cual soy “de Madrid y del Real Madrid”. Gracias por darme la oportunidad de trabajar contigo en su momento. Gracias a aquello, hoy estoy aquí.

- Gracias Josep por proponerme y supervisarme este proyecto. Juntos compartimos este compromiso: los problemas que surgen de la práctica clínica de los pts. nos suponen un estimulante reto al cual hacer frente.

- Gracias Josep María. Gracias por tu apoyo en un proyecto liderado por un joven con ganas de trabajar y hacer las cosas lo mejor posible. Gracias porque los jóvenes necesitamos de ese pequeño empuje para poder desarrollar buenas ideas. Gracias por el equipo que has desarrollado.

- Muchas gracias Silvia. Gracias por todo el esfuerzo. Gracias por tus palabras de ánimo. Gracias por buscar siempre una solución ante cualquier problema. Gracias a todo el cariño que le has puesto al estudio.

- Gracias Ferrán, te has incorporado el último a este proyecto pero te has convertido en imprescindible. Muchas gracias por tu comprensión, esfuerzo, tiempo y apoyo.

- Gracias Eduardo. Curiosamente de todas las personas mencionadas previamente eres la que conozco desde el punto de vista personal desde hace más tiempo aunque también en la distancia. La estancia hace muchos años en tu servicio en el M.D. Anderson Cancer Center me introdujo el gusanillo por los Cuidados Paliativos y por la metadona. Tal y como dice el título de una película argentina en los Cuidados Paliativos he encontrado mi “lugar en el mundo”. Gracias por

compartir conmigo tus conocimientos, experiencia e ilusión así como tu apoyo en el proyecto.

Moltes gràcies a la meva família catalana per fer-me fill adoptiu. Gràcies per tot el vostre suport i “cariño”.

Gracias a mis padres. Vosotros me habéis enseñado a no ser conformista, a realizar las cosas lo mejor posible y a intentarlo por mí mismo. Me habéis inculcado el espíritu científico sin saberlo y cada día de mi vida pienso qué puedo hacer para realizar las cosas mejor.

Gracias a mi hermano Juan. Juntos hemos padecido ese inconformismo pero al mismo tiempo esa ilusión,...esa ilusión que dice *“nada está perdido mientras haya ilusión por encontrarlo”*. Esta máxima ha guiado en todo momento el estudio.

Sólo falta dar las gracias a las personas más importantes de mi vida, mi mujer y mi hijo. Gracias Agnès por tu cariño, tu sonrisa, tu apoyo, tu esfuerzo y sacrificio y por tu tiempo. Juntos lo hemos podido hacer.

Y gracias Roger. Soy consciente que te he robado un tiempo insustituible, pero reconozco que durante este tiempo tú me has regalado experiencias increíbles y me has ayudado a ser mejor persona. Muchas gracias por tu sonrisa del día a día.

También quería dar las gracias a personas que de una manera u otra me han ayudado en el desarrollo de este proyecto: Marta Val por su ayuda técnica y práctica con las gestiones relacionadas con la farmacia y la metadona; Charles Iturrisi del Weill Cornell

Medical College de New York por sus comentarios sobre las ratios de conversión; al equipo de la Prof Jennie Popay de la Division of Health Research, Faculty of Health & Medicine de la Universidad de Lancaster por permitirme el acceso a su Narrative Synthesis of Sytematic review Guidance; Joycelyn Woods de la National Alliance for Medication Assisted Recovery por su aportaciones sobre la historia de la metadona; Brad Londres por las traducciones y sugerencias de estilo y edición en los documentos relacionados con este proyecto; así como otras múltiples personas que han ayudado, colaborado, sugerido, propuesto o simplemente dado ánimos para desarrollar este estudio.

A todos vosotros, muchísimas gracias.

II. INDICE DE ABREVIATURAS

II. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

-/d	-/día
AA/AAs	Acontecimientos adverso/s
AAG	Acontecimiento adverso grave
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
ALT	Alanina-aminotrasnferasa
Ants.	Antecedentes
AST	Aspartato-aminotransferasa
B3G	Buprenorfina-3-glucurónido
BPI	Brief Pain Inventory
CAIBER	Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red
CEIC	Comité de Ética e Investigación Clínica
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DE	Desviación estándar
DiR	Hospital Duran i Reynals
EAPC	European Association for Palliative Care
ECG	Electrocardiograma
ECR	Ensayo clínico randomizado
eCRD	Cuaderno electrónico de recogida de datos
ECS-CP	Edmonton Classification System for Cancer Pain
EDDP	2-etilin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina
EMDP	2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina

ENV	Escala numérica verbal
f(%)	Biodisponibilidad
F.P.(%)	Unión a proteínas
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma-glutamyltransferasa
h.	Hora
H3G	Hidromorfona-3-glucurónido
ICO	Institut Català d'Oncologia
ISCIH	Instituto de Salud Carlos III
ISRSs	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LI	Formulación de liberación inmediata
M1	O-desmetil-tramadol
M3G	Morfina-3-glucurónido
M6G	Morfina-6-glucurónido
mg	Miligramos
mseg	Milisegundos
MTD	Metadona
MTD-IV	Metadona intravenosa
MTD-O	MTD-O
MTD-P	MTD-P
MTD-SC	MTD-SC
NA	No aplica
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
NºPts	Número de pacientes
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio

ORS	Overall Quality Score
PNT	Plan Normalizado de Trabajo
PPS	Palliative Performance Scale
PT	Preference Term
Pts.	Pacientes
QTc	Intervalo QT corregido
R	Randomización
RA	Reacción adversa
RAGI	Reacción adversa grave e inesperada
ROP	Rotación de opioides
SC	Subcutánea/o
seg	Segundos
SOC	System Organ Class
T.max	Tiempo máximo
t_{1/2}	Vida media de eliminación
TP	Tiempo de protrombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activado
TTS	Formulación transdérmica
U (%)	Eliminación urinaria
UICEC	Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos
Vd	Volumen de distribución
VO	Vía oral
VP	Vía parenteral
vs	Versus

III. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

III. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1	Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la clínica práctica.	32
Tabla 2	Principales indicaciones de la rotación de opioide.	35
Tabla 3	Interacciones farmacológicas de la metadona.	46
Tabla 4	Ratios de conversión desde un opioide con dosis equivalentes a morfina oral diaria a metadona oral.	52
Tabla 5	Secuencia de procedimientos y pruebas complementarias.	71
Tabla 6	Características generales de los pts. según las diferentes poblaciones del estudio (I).	100
Tabla 7	Características generales de los pts. según las diferentes poblaciones del estudio (II).	101
Tabla 8	Características generales de los pts. según las diferentes poblaciones del estudio (III).	102
Tabla 9.1	Parámetros analíticos según las diferentes poblaciones del estudio (I).	104
Tabla 9.2	Parámetros analíticos según las diferentes poblaciones del estudio (II).	
Tabla 10	Vías de administración parenteral de la metadona.	107
Tabla 11	Dosis de metadona empleadas durante el estudio.	108
Tabla 12	Comparativa entre las dosis medias de metadona para cada periodo de valoración.	109
Tabla 13	Fármacos de rescate por grupo y población de análisis durante el periodo de <i>screening</i> .	110

Tabla 14	Fármacos de rescate por grupo y población de análisis durante el periodo de evaluación.	110
Tabla 15	Vía de administración de los fármacos de rescate durante el periodo de <i>screening</i>.	111
Tabla 16	Vía de administración de los fármacos de rescate durante el periodo de evaluación.	111
Tabla 17	Listado de grupos farmacológicos de analgésicos y co-analgésicos más utilizados durante el estudio.	113
Tabla 18	Listado de los 10 fármacos analgésicos y co-analgésicos más utilizados durante el estudio.	114
Tabla 19	Control del dolor durante la fase de <i>screening</i>.	117
Tabla 20.1	Control del dolor durante la fase de evaluación (I).	118
Tabla 20.2	Control del dolor durante la fase de evaluación (II).	
Tabla 21	Comparativa entre las medias del dolor promedio de cada periodo de valoración.	120
Tabla 22	Control del dolor promedio en análisis de no inferioridad, fase de evaluación.	121
Tabla 23	Efectos secundarios durante el periodo de evaluación tras el cambio de MTD-P a MTD-O. Población por protocolo	123
Tabla 24	Efectos secundarios durante el periodo de evaluación tras el cambio de MTD-P a MTD-O. Población de seguridad.	125
Tabla 25	Comparativa entre las medias de los sumatorios de síntomas paciente/día.	126
Tabla 26	Diferencias entre grupos en el intervalo QTc.	127
Tabla 27	Tiempo de aparición de los acontecimiento adversoss.	129
Tabla 28	Descripción de los acontecimientos adversos por SOC y PT y grupos de estudio.	130
Tabla 29	Relación de los pacientes “éxitos” y “fracasos” según las diferentes poblaciones del estudio.	
Tabla 30	Análisis características generales de los pacientes con ratio 1:2 “éxitos” y “fracasos”.	136

Tabla 31	Niveles de evidencia de algunos ratios de conversión entre opioides y morfina oral.	146
Tabla 32	Ensayos clínicos randomizados publicados sobre MTD-P.	148

FIGURAS **37**

Figura 1	Imagen de la patente original de la metadona.	37
Figura 2	Estructura química de la Metadona.	38
Figura 3	Fases del estudio.	66
Figura 4	Distribución de los pacientes del estudio.	97
Figura 5	Número de pacientes con acontecimientos adversos durante el estudio y su relación con metadona.	132
Figura 6	Distribución de los principales acontecimientos adversos según PT recogidos durante el estudio.	133

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes científicos y marco conceptual

1.1.1 Dolor Oncológico

Se estima que habrá 15,7 millones de nuevos casos de cáncer, lo cual supondrá la muerte de más de 11,5 millones de defunciones en el 2030, y aproximadamente 8 millones de personas por año, en el mundo, presentarán dolor por cáncer según la O.M.S. (1).

La incidencia de cáncer sigue aumentando pero también su curación (50%), lo que significa que existe y existirá un aumento de la prevalencia de enfermos de cáncer en sus diferentes fases evolutivas (diagnóstica, en tratamiento o seguimiento, avanzados, largo supervivientes, curados y muchas veces con secuelas).

Durante la historia natural del cáncer más del 50% de los enfermos considerados globalmente presentan dolor. La frecuencia de aparición de dolor alcanza el 80% en la situación de enfermedad avanzada y terminal (2-5). De estos enfermos un 25-30% presentan un dolor de alta severidad, un 60% sufre más de un tipo de dolor y un 30% sufren 3 o más tipos diferentes de dolor (4). Algunos estudios reflejan que casi un 30% de los enfermos oncológicos no reciben un tratamiento analgésico adecuado, debido probablemente a la dificultad intrínseca del dolor y a una formación parcial de los profesionales sanitarios en el uso de opioides potentes (6,7).

En 1986 se publicó la escala analgésica de la O.M.S. (8). El objetivo de esta escala fue proponer una estrategia racional de incremento en la potencia analgésica (analgésicos puros y fármacos adyuvantes) en función de la severidad del dolor y de la respuesta a las fases de tratamiento previas. Siguiendo estas recomendaciones se puede conseguir un control adecuado del dolor en más del 80% de los casos (9–11). A pesar de que estos datos de control analgésico representan un éxito incuestionable, es también clínicamente relevante que un 20% de los enfermos afectados de cáncer presentan un dolor refractario a estas medidas, ya sea por una respuesta primaria insuficiente, por fenómenos adversos intolerables o por ambos motivos.

1.1.2 Manejo del dolor difícil

Se han planteado diversas estrategias para el manejo del dolor de difícil control. Entre ellas la optimización de los analgésicos coadyuvantes como antiinflamatorios (12), antidepresivos (13,14) o anticonvulsivantes (15,16) que forman parte del grupo de fármacos principalmente asociados a los opioides. Estos fármacos en circunstancias como el dolor óseo o neuropático pueden ser de utilidad.

El empleo de bloqueos anestésicos, administración epidural de fármacos como los propios opioides o anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína) junto con otros fármacos como la clonidina, ziconotide o los corticoides han mostrado su utilidad en dolores refractarios (17–19). Este tipo de procedimientos se han convertido en el denominado “cuarto escalón” de la O.M.S. Su aplicación requiere del trabajo conjunto e integrado con las unidades del dolor. Desgraciadamente, queda limitado a centros específicos.

Otros tratamientos sistémicos como los bifosfonatos (20,21) o los radioisótopos (22) también podrían ser útiles como tratamientos complementarios. Igualmente, los propios tratamientos específicos antitumorales contribuyen al alivio del dolor (23).

Tratamientos externos de aplicación local como la radioterapia (24), los ultrasonidos de frecuencias de alta intensidad (25) o la crioablación (26) pueden ser de utilidad en dolores secundarios a metástasis óseas o de partes blandas.

Por último, dos estrategias relacionadas con los opioides que se plantean efectivas para el tratamiento del dolor difícil son el cambio de vía de administración y la rotación de opioides (ROP) expuestas a continuación.

1.1.2.1 Cambio de vía de administración

Habitualmente se realiza un cambio de vía de administración de un opioide cuando la analgesia es insuficiente o bien existen dudas sobre la adhesión del paciente al tratamiento (27–29). Sin embargo, existen otras situaciones clínicas en la que cambiar de vía de administración facilita la administración opioide y, por tanto, su eficacia y seguridad. Entre estas circunstancias destacan: la intolerancia a la VO por presencia de náuseas o vómitos, cuadros de oclusión intestinal, disfagia, malabsorción intestinal, sedación o situación de últimos días, necesidad de una escalada rápida de opioides o bien para facilitar la administración de una dosis elevada de fármacos.

El mero hecho de cambiar la vía de administración puede mejorar el dolor en un 60% (30).

Dentro de las vías alternativas a la VO destacaremos (dado el objetivo del estudio presentado) las vías de administración parenteral intramuscular, subcutánea y endovenosa.

Algunos estudios iniciales sobre la administración parenteral de los opioides se han realizado utilizando la vía intramuscular (31). Su eficacia en el control del dolor ha sido mostrada en diversas publicaciones (32,33). De hecho algunas de las ratio de conversión empleadas actualmente se basan en estos estudios iniciales (31). Sin embargo, al ser un procedimiento doloroso y en pts. con escasa masa muscular como los pts. con enfermedad en fase avanzada su uso en nuestro contexto no estaría indicado en la actualidad (29).

La vía subcutánea se plantea como segunda vía de administración después de la VO por su comodidad, facilidad de uso, versatilidad, escasas complicaciones y efectividad (29).

La administración subcutánea plantea una serie de ventajas frente a la vía endovenosa, como el presentar menor riesgo de lesión de nervios periféricos, así como el lugar de administración prácticamente por toda la superficie cutánea. En el caso de manejo domiciliario constituye la vía de elección alternativa a la vía oral (34).

La vía subcutánea está contraindicada en casos de discrasias sanguíneas severas, situaciones de hipoperfusión periférica importante, anasarca y enfisema subcutáneo en la zona de punción y caquexia extrema (34). Si bien es una vía de administración adecuada para la mayoría de los fármacos utilizados en Cuidados Paliativos, en el caso concreto de la metadona se ha asociado a toxicidad local (35,36) por lo que en este fármaco se ha recomendado su uso por vía endovenosa (37).

En el caso de la vía endovenosa, ésta tiene las mismas indicaciones que la vía subcutánea y además estaría también indicada en aquellos pts. ya portadores de una vía

endovenosa, si es necesario realizar una titulación rápida ante un dolor incontrolable, intolerancia o efectos secundarios repetidos de la infusión subcutánea o en aquellas circunstancias en las que la vía subcutánea está contraindicada (34,38). Así mismo, la administración intermitente endovenosa de opioides en forma de bolus permite calcular las necesidades de opioides de cada paciente de forma rápida y eficaz junto con una rápida mejoría del dolor (39).

No se han observado diferencias entre la administración intermitente o continua ni entre la administración subcutánea ni endovenosa en cuanto a factibilidad, eficacia, seguridad ni confort del paciente (29), por lo que la elección de una de estas vías estará en función de las condiciones clínicas del paciente y del fármaco seleccionado. No obstante, la *European Association for Palliative Care* (EAPC) recomienda la administración subcutánea (38) cuando la VO no puede ser utilizada.

1.1.2.2 Rotación de opioides

La ROP es un procedimiento que consiste en la sustitución de un opioide mayor por otro con el objetivo de conseguir un adecuado equilibrio entre los beneficios y los efectos indeseables de los opioides (38). Es una herramienta terapéutica ampliamente empleado para el control del dolor oncológico con una eficacia del 50% al 90% (40) dependiendo de los estudios, aunque un análisis en profundidad de estos estudios indica que la calidad de los mismos es baja (41).

La eficacia de la ROP se basa en la experiencia empírica de la variabilidad individual en la respuesta a los opioides, una respuesta analgésica determinada por el tipo de dolor; la

variabilidad en la tolerancia farmacológica de los diferentes opioides; la existencia de una asimetría en la tolerancia analgésica y tóxica; junto con una tolerancia cruzada impredecible.

Estas observaciones se han intentado justificar desde un punto de vista farmacológico:

- Aspectos farmacodinámicos:

Varios conceptos están presentes en las propiedades farmacodinámicas de los opioides. Entre ellas la *fracción de ocupación de los opioides*. Para que un opioide realice su acción tiene que ocupar un determinado número de receptores. Este hecho se denomina fracción de ocupación. Cuanto mayor sea la fracción de ocupación más fácil desarrollará tolerancia (42). Se considera que el fármaco con mayor fracción de ocupación es la morfina.

Al mismo tiempo el efecto que tiene un opioide sobre un receptor concreto varía de un fármaco a otro. El *polimorfismo genético* existente entre los diferentes receptores opioides, así como a nivel de los mediadores de señal provoca que un mismo opioide en circunstancias parecidas tenga un efecto diferente en distintos individuos. Este fenómeno justifica la presencia de una sinergia cuando utilizamos a la vez diferentes opioides en un mismo paciente.

Por otra parte, algunos opioides como la metadona actúan sobre otros receptores no opioides como los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (43,44) o bien actuando sobre otras vías relacionadas con los procesos analgésicos como la inhibición de la recaptación de serotonina (metadona) (45) o de noradrenalina (tapentadol) (46) lo que confiere un valor analgésico añadido a estos fármacos.

Uno de los aspectos más relevantes para el empleo de la ROP es el desarrollo de tolerancia farmacológica (47). Este fenómeno consiste en la necesidad de aumentar de forma progresiva la dosis de un fármaco para mantener el mismo efecto farmacológico tras administraciones repetidas. Esta situación está relacionada con lo que se ha denominado “*plasticidad neuronal*” (48). La plasticidad neuronal es la capacidad que tienen las neuronas de modificarse ante la presencia repetida de estímulos externos. La administración repetida de opioides pone en marcha serie de mecanismos celulares como son la internalización de los receptores opioides (fenómeno denominado down-regulation) (49) o la activación de vías relacionadas con el desarrollo de hiperalgesia (up-regulation) (50). Estos cambios van a depender del tiempo de exposición y la dosis de opioide (47,51).

- Aspectos farmacocinéticos:

Los opioides tienen propiedades farmacocinéticas diferentes entre sí lo cual influye a la hora de obtener una respuesta analgésica. Tabla 1.

Existen diferencias en cuanto a los procesos de metabolización. Hay opioides que se metabolizan a través del citocromo P450 a través de dos enzimas la 3A4 (Fentanilo, oxycodona, tramadol, hidrocodona, metadona) y la 2D6 (Codeína, hidrocodona, tramadol, oxycodona). Los primeros tienen el riesgo de múltiples interacciones con aquellos fármacos que se metabolizan también por esta vía y los segundos tienen el riesgo de que una alteración de este sistema metabólico provoque la ausencia de producción de metabolitos activos con el resultado de una insuficiencia analgésica asociada. Otros opioides se metabolizan a través de la glucuronización (UDP-glucuroniltransferasas) como la morfina, hidromorfona, oxymorfona, tapentadol (52).

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la clínica práctica*. Modificado de Porta et al (53).

	f (%)	T.máx	Vd (L/kg)	t½ (h)	U (%)	F.P.(%)	Metabolitos
Morfina LI vo	30-40 [19-47]	30-90 min	2,1-4,0	1,4-3,4	95 ¹	20-40%	M3G ² , M6G2
Oxicodona LI vo	60-87	1h	2,5±0,8	3,2-5h	19	45%	Noroxicodona ² Oximorfona
Hidromorfona LI vo	22-26	13-16	-	-	-	<30	H3G ²
Metadona vo	70-80 [36-100]	2,5-4h	4,0 [1,9-8,0]	55±27 ³ 22,5±7	22 ⁴ 62	87 [81-97]	EDDP,EMDP, Metanol, normetadol
Meperidina	52 [41-61]			3,6h [3,1-4,1]			Normeperidina ²
Fentanilo TTS	57-146	-	3	1-6	8	85	Norfentanilo
Buprenorfina TTS	50	57±15	2,8	25,3±9,6	10-20	96	B3G Norbuprenorfina ²
Tapentadol LP oral	32	1,5-2	3-6	4-5	99	20	Tapentadol- glucurónido

Abreviaturas: f(%): biodisponibilidad; T.máx: tiempo máximo; Vd (L/kg): volumen de distribución; t_{1/2} (h): vida media de eliminación; U (%): eliminación urinaria; F.P.(%): Unión a proteínas; LI: formulación de liberación inmediata; TTS: formulación transdérmica; VO: VO; M3G: morfina-3-glucurónido; M6G: morfina-6-glucurónido; EDDP: 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina; EMDP: 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina; B3G: Buprenorfina-3-glucurónido; H3G: Hidromorfona-3-glucurónido; M1: O-desmetil-tramadol.

*Las características farmacocinéticas de los distintos opioides varían dependiendo de su forma de administración ya sean por VO de liberación inmediata o prolongada, por vía transdérmica, subcutánea o endovenosa. En esta tabla se muestran algunos opioides en alguna de sus formas de administración más habituales.

Se ha observado que la cantidad de proteínas de transporte (principalmente α -glicoproteínas) a nivel de la absorción, distribución y eliminación de los opioides influye en el resultado final de la ROP (54). Así por ejemplo, personas frágiles como ancianos, enfermos caquéticos, entre otros presentan cantidades diferentes de proteínas respecto a personas más jóvenes o sanas contribuyendo a una respuesta diferente de los opioides y a mayor riesgo de toxicidad.

Las principales indicaciones de la ROP son la presencia de toxicidad opioide y el mal control del dolor. Tabla 2.

Tabla 2. Principales indicaciones de la rotación de opioide.

Toxicidad secundaria a opioides
- Neurotoxicidad inducida por opioides
- Náuseas y vómitos
- Estreñimiento
- Prurito
Mal control del dolor
- Dolor basal
- Dolor episódico
Alergia a opioides
Motivos económicos
Intolerancia a la vía de administración
Deseo del paciente
Comodidad de la vía de administración

Si bien no existen unas contraindicaciones para la realización de una ROP hay una serie de situaciones en las cuales su uso no se recomienda o debería estar limitado a personal experto:

- Cuando no se dispone experiencia, especialmente si el fármaco al cual se quiere rotar es la metadona.
- Cuando no se puede asegurar un adecuado seguimiento del paciente.
- En pts. próximos a la muerte se ha observado una respuesta peor a la ROP. Por lo que habría que valorar muy cuidadosamente la indicación en estas circunstancias (55).

Uno de los retos de la ROP es la dificultad en encontrar ratios de conversión seguros y eficaces. Las ratios de conversión habitualmente utilizadas se basan en estudios de baja calidad (40), estudios antiguos, estudios de dosis única o dolor agudo; diseños no adecuados para determinar las ratios de conversión; opiniones de expertos; algunas ratios son extraídas de estudios en pts. no oncológicos; no tienen en cuenta la variabilidad clínica de los pts.; no se usa el mismo fármaco de referencia; se asume que el paso hacia un lado es igual al inverso; uso de opioides a corto plazo; no se tiene en consideración la edad, sexo o raza, así como la medicación concomitante, la comorbilidad o las nuevas formulaciones. De tal forma que se recomienda realizar una ROP intentando la máxima seguridad del paciente con una monitorización estrecha y personal experimentado (52).

Dentro de los diferentes opioides la metadona es uno de los más utilizados para la ROP.

1.1.3 Metadona como fármaco analgésico

La metadona es un opioide sintético agonista sintetizado por primera vez en 1937 en Alemania por Max Boukmuhl y Gustav Ehrhart. Figura 1. Comenzó a utilizarse como alternativa a la morfina, cuando ésta era difícil de encontrar debido a los déficits de la II Guerra Mundial (56).

Figura 1. Imagen de la patente original de la metadona (57). *Permiso de reproducción (J.Woods, 2016).*

DEUTSCHES REICH



AUSGEGEBEN AM
25. SEPTEMBER 1941

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT
Nr 711 059
KLASSE 12p GRUPPE I 01
Substanzklasse

* Dr. Max Boukmühl und Dr. Gustav Ehrhart in Frankfurt, Main-Höchst *
sind als Erfinder genannt worden.

I. G. Farbenindustrie Akt.-Ges. in Frankfurt, Main
Verfahren zur Darstellung von basischen Estern

Patentiert im Deutschen Reich am 14. September 1938 u.
Patentschutz beansprucht am 21. August 1941

Gemäß § 9 Abs. 1 der Verordnung vom 20. Juli 1930 ist die Erfindung abgegrenzt worden,
daß sich der Schutz auf die Erfindung Männern und Frauen erstreckt auf

Gegenstand des Patents prozess ist ein Verfahren zur Darstellung von basischen Estern durch Umsetzung von Diazylsulfonamiden mit basisch substituier-
ten Halogenalkylen und Überführung der erhaltenen sauren Mittel in die zugehörigen Ester.
Es wurde nun gefunden, daß man zu diesen basischen Estern auch dadurch gelangen kann, daß man Metallverbindungen der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c} R_1 \\ | \\ C \\ / \quad \backslash \\ K_2 \quad Me \end{array} \cdot CO_2R$$

worin R_1 und R_2 Arylreste, die sich unter sich gesunden sein können, Me ein Alkali-
metall und R einen Alkyl- oder Aralkylrest
bedeuten, mit basisch substituierbaren Halogen-
alkylen, wie z. B. Piperidinäthylchlorid, Di-
äthylaminoäthylchlorid, Morpholinäthylchlorid
u. d. l., umsetzt. Man stellt zweckmäßig

zunächst die Natriumverbindung der Diazyl-
essigsäureester, wie z. B. durch Einwirkung
von Diäthylsulfonamidi-natrium u. d. l. auf ein
Diazyl-essigsäureester, wobei gleichzeitig die
Schwefelwasserstoff zurückgebildet wird, auf die
Natriumverbindung des Diazyl-essigsäure-
esters, läßt man dann ein basisch substituier-
bares Halogenalkyl einwirken. Man kann aber auch
z. B. die Kaliumverbindung des Fluoren-
quintessenzäthyls durch Einwirkung
von Kaliumalkaloiden auf Fluorenen-
säureester herstellen und dann das basisch
substituierte Halogenalkyl einwirken lassen.
Die neuen Verfahren sind zweckmäßig
Sedativa und Analgetica.

Beispiele

1. Zu 4,6 g Natriumacetat, das mit 50 ccm
Benzol geschüttelt ist, läßt man unter Rüh-
ren eine Mischung von 5,7 g Diäthylsulfon-
amid und 11,2 g Chlorbenzyl einwirken. Die
Temperatur wird durch Kühlwasser abge-

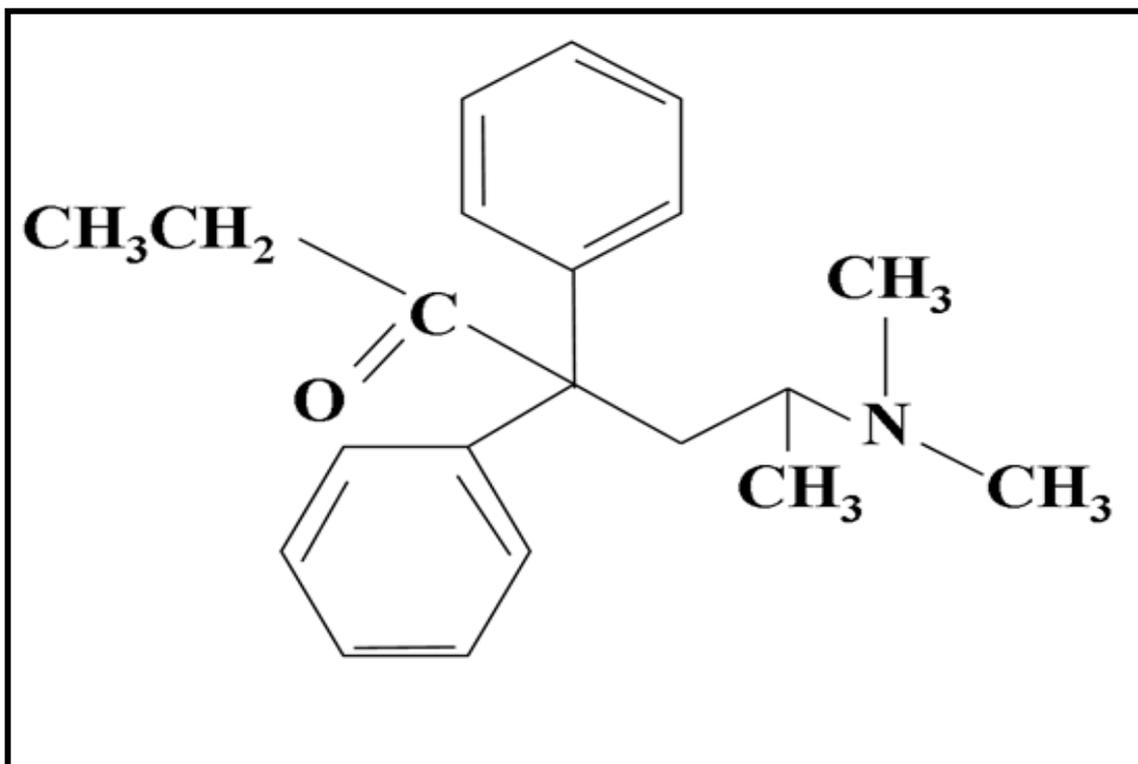
Un hecho relevante dentro de la historia de la metadona es que tras ganar la II Guerra Mundial, los aliados se hicieron con la fórmula de la metadona y comenzaron a producirla sin patente en EEUU. Este hecho hace que se considere un fármaco huérfano y que en la actualidad sea junto la morfina el opioide más barato.

1.1.3.1 Fórmula química

La fórmula química de la metadona es $C_{21}H_{27}NO$ con un peso molecular de 309.455 g/mol. El nombre de metadona deriva de su estructura química:

6-dimethylamino-4,4-diphenyl-3heptanone (58).

Figura 2. Estructura química de la metadona.



1.1.3.2 Propiedades farmacológicas

Farmacodinamia

La metadona es un fármaco analgésico con un amplio espectro de afinidad a receptores. Posee dos isómeros: S-metadona y R-metadona. El primero de ellos actúa como analgésico y antitusígeno, mientras que el segundo produce analgesia mediante la alta afinidad a receptores opioides mu, kappa y delta (59). Ambos enantiómeros poseen un moderado efecto antagónico sobre el receptor NMDA. La S-metadona produce una inhibición importante de la recaptación de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central (45,60,61).

Hay hipótesis que afirman que la metadona puede tener un papel en el tratamiento del dolor neuropático ya que la actividad delta y la inhibición de la recaptación de monoaminas en el sistema nervioso central produce un efecto similar a los tricíclicos (56). Así mismo, su antagonismo sobre los receptores NMDA, contribuye en este papel, aliviando los fenómenos de hiperalgesia.

Farmacocinética

La metadona es un fármaco muy lipofílico y básico con un amplio volumen de distribución y una alta afinidad por los tejidos grasos, por lo que tiende a acumularse tras múltiples administraciones en el cerebro, pulmón, hígado, intestino, riñones y músculo (62). La alta afinidad a los tejidos grasos junto con la gradual y retardada liberación en plasma provoca una vida media larga con alto riesgo de toxicidad por acumulación.

La biodisponibilidad del fármaco tras la administración oral oscila entre el 70-90% (62–64). La metadona se detecta en suero tras unos 30 minutos después de la administración. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 3-4h. Tras la administración oral, aparece una fase rápida de distribución con una vida media de 14 +/- 6 horas(h.), seguido de una fase de eliminación de 55 +/- 27 h. y una fase crónica de eliminación con una vida media de 22.5 +/- 7 h. (63). Tras la administración parenteral la vida media corresponde a 2-3 h. en la fase de distribución y 15-60 h. en la fase de eliminación (62). La vida media de eliminación varía entre cada individuo. Es particularmente común en los pts. ancianos que la vida media de eliminación alcance hasta las 120 h. (65). Se alcanza un nivel estable del fármaco entre los 3 y 12-15días de haberlo iniciado (66).

La mayor parte de la metadona se metaboliza a través de enzimas del citocromo tipo I P450 del microsoma hepático, como en la pared del intestino vía N-demetilación. Este proceso genera 2 metabolitos inactivos: 2-etil-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina y 2-etil-5-metil-3,3-difenil-1-pirrolina (62).

El enzima principal que realiza la N-desmetilación de la metadona es el CYP3A4, y en menor medida los CYP1A2 y CYP2D6. La mayoría de la interacciones con otros fármacos están relacionadas con la inducción o inhibición del CYP3A4 (67).

La excreción urinaria y fecal de la metadona y los metabolitos N-demetilados incrementan si se administra de forma reiterada (68). La excreción renal depende del Ph, siendo el aclaramiento de la metadona inversamente proporcional al mismo. En caso de insuficiencia renal, la metadona no se acumula (69) considerándose un fármaco seguro en esta situación (70).

1.1.3.3 Indicaciones de uso en el paciente oncológico

La metadona es un fármaco seguro y alternativo al uso de otros opioides cuando se prescribe por personas experimentadas en su uso.

A parte de su conocida indicación en el tratamiento sustitutivo en pts. con antecedentes de drogadicción en pts. oncológicos y paliativos está indicada para el dolor oncológico moderado o severo, el dolor oncológico de difícil manejo y el dolor neuropático (71,72). También se puede utilizar en el dolor no oncológico aunque sin haberse demostrado una eficacia contrastada (73).

La presencia de una tolerancia cruzada parcial, permite la rotación a este fármaco cuando el dolor oncológico no se controla con otros opioides o bien ante efectos secundarios de dichos fármacos (74,75).

Debido a la ausencia de metabolitos activos conocidos, la metadona se puede utilizar en pts. con insuficiencia renal (70). Así mismo es un buen fármaco para el dolor en pts. con oclusión intestinal (76).

Está indicada en pts. con dolor e historia de abuso de drogas (77) y así como en el caso de tos irritativa refractaria (78). Su uso en el manejo de las disnea refractaria es escasa (79).

También es utilizada en población pediátrica con éxito (80,81).

La metadona es más barata que otros opioides, pudiendo disminuir el coste del manejo del dolor en comparación con otros fármacos (82,83). Por su bajo coste se ha propuesto como opioide alternativo a la morfina en países con escasos recursos económicos (84).

1.1.3.4 Contraindicaciones

Está contraindicada en pts. que presenten depresión respiratoria y alergia a algún componente o excipiente de la misma.

Hay que tener especial cuidado en aquellos pts. que presenten confusión, aumento de la presión intracraneal, asma bronquial severo y enfermedades crónicas obstructivas pulmonares ya que su administración puede exacerbar estos síntomas (85). También hay que extremar las precauciones de uso en pts. con insuficiencia hepática y prolongación del QT o antecedentes de arritmias cardíacas (86).

1.1.3.5 Efectos secundarios

Los efectos secundarios de la metadona son similares a otros opioides como somnolencia, náuseas, mareo, estreñimiento, retención urinaria y depresión respiratoria. Estos efectos pueden aparecer de forma tardía debido a su vida media larga.

En cuanto al estreñimiento, cabe destacar que aparece más tarde respecto a pts. tratados con otro opioide (87,88).

La administración de MTD-SC puede producir reacciones cutáneas en el lugar de administración, que disminuye cuanto más diluida esté la solución administrada, rotando el lugar de punción o administrando de forma conjunta dexametasona (36) o hialuronidasa (89). Parece ser que este efecto no aparece con la formulación dextro de la metadona (90).

A nivel cardíaco provoca un enlentecimiento de la repolarización, dando lugar en el registro electrocardiográfico a una prolongación del QT. A nivel clínico este fenómeno ha dado lugar a la detección de arritmias ventriculares y *torsades de pointes*. Estos eventos se han observado principalmente en pts. tratados con altas dosis de metadona (>600 mg /día) y administración endovenosa. Este riesgo está incrementado por el excipiente clorbutanol que también prolonga el QT (86,91).

Sin embargo, en la práctica clínica habitual se ha descrito la prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) sin incidencias clínicas relevantes (92,93). A pesar de ello, se debe prestar especial atención durante la administración conjunta de metadona y fármacos que prolonguen el intervalo QT, así como con los inhibidores de CYP3A4 (86).

En la literatura hay descritas diversas reacciones neurotóxicas como mioclonias (94,95), movimientos coreicos (96) y síndrome serotoninérgico y mutismo (97).

Otros efectos secundarios descritos son fatiga, disforia o euforia, prurito, aumento de la sudoración e impotencia (56).

Por último, estudios recientes muestran una asociación entre el uso de la metadona e hipoglucemia (98).

1.1.3.6 Interacciones farmacológicas

Se han descrito multitud de interacciones farmacológicas relacionadas con la administración de metadona. Sin embargo, la evidencia existente sobre la magnitud del impacto clínico de la interacción entre metadona y otros fármacos es más bien limitada (67). No obstante, dada la gravedad de los posibles efectos, esta circunstancia implica haya que prestar especial atención en la utilización de dichos fármacos de forma concomitante con metadona (86).

Como se ha comentado previamente, el mecanismo principal por el que se producen las interacciones es a través de su metabolización hepática y gastrointestinal mediante el citocromo P450. Este citocromo incluye CYP2B6, CYP3A4, CYP2C19, CYD2D6, y CYP1A2. Hay fármacos que inhiben su metabolismo (99,100) provocando un aumento en los niveles plasmáticos de metadona y por tanto riesgo de sedación y depresión respiratoria, mientras que fármacos inductores del metabolismo contribuyen a una disminución de los niveles plasmáticos provocando en consecuencia un síndrome de abstinencia (101–103).

Otros fármacos alteran su absorción y distribución como consecuencia de la inhibición de las glicoproteínas-P intestinales o desplazando la unión de metadona a proteínas plasmáticas (64,104) provocando un incremento en la absorción de MTD-O y elevando los niveles plasmáticos de metadona o alterando el ph urinario modificando por tanto su eliminación (105).

Otros fármacos presentan por sí mismos efectos sedantes o depresores del centro respiratorio como las benzodiacepinas o el alcohol potenciando estos mismos efectos por metadona (106,107).

Por último, hay que mencionar el grupo de fármacos que pueden favorecer una prolongación del QT cardíaco (91,108,109). Tabla 3.

También existen sinergias positivas entre metadona y otros fármacos. Por ejemplo el uso combinado de metadona y antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno o diclofenaco potencia los efectos analgésicos de la metadona sin aumentar sus efectos secundarios y con buena tolerancia (110,111). El uso de tetrahidrocannabinol tiene un efecto sinérgico sobre los receptores opioides aumentando la analgesia (112).

Tabla 3. Interacciones farmacológicas de la metadona (Mod. de Taberna et al.)

(85).

Tipo de interacción / Efecto clínico	Grupo de fármacos
<p>Inhibe el metabolismo de la metadona.</p> <p>Intensifica la analgesia.</p> <p>Riesgo de efectos secundarios.</p> <p>Riesgo de prolongación del QTc.</p>	Antifúngicos: Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol
	Eritromicina, Claritromicina, Ciprofloxacino, Cotrimoxazol
	Tuberculostáticos: Isoniacida
	Anti H2: Cimetidina
	Inhibidores de la bomba de protones: Omeprazol
	Benzodiacepinas: Diazepam
	Bloqueantes de los canales de calcio: Verapamilo, Diltiazem y Nifedipino
	Dihidroergotamina
	Zumo de uva
	Consumiciones aisladas de alcohol
<p>Acelera el metabolismo de la metadona.</p> <p>Analgesia insuficiente.</p> <p>Síndrome de abstinencia.</p>	Antiepilépticos: Carbamacepina, Fenitoina, Fenobarbital
	Tuberculostáticos: Rifampicina , Rifabutina
	Corticoides: Dexametasona
	Terapias Antiretrovirales: Ritonavir, Lopinavir , Efavirenz, Nevirapine
	Diuréticos: Espironolactona
	Neurolépticos : Risperidona
	Antibiótico: Ácido fusídico
	Consumo regular de alcohol / Consumo de cigarrillos

1.1.3.7 Vías de administración

A parte de su uso por VO, la metadona se puede utilizar vía rectal, subcutánea, endovenosa y vía espinal. Existe alguna experiencia también por vía sublingual (113) e intranasal (114).

La administración de metadona rectal es una alternativa a la administración oral en aquellos pts. 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 (82,115). La ratio de metadona rectal a oral propuesta es de 1:1.

La administración de metadona intravenosa (MTD-IV) puede realizarse mediante inyecciones o bombas de infusión continuada (116). 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 hepático (117). Se han propuesto diversas ratios para el paso de MTD-O/ MTD-IV y viceversa siendo uno de los más aceptadas la ratio 2:1 (MTD-O/MTD-IV) (31). Otras ratios son 1:1, 1:1.25; 1:1.2 entre otros. La ratio 2:1 se ha sugerido que produce un exceso de toxicidad cuando el paso es de MTD-IV a oral por lo que se ha propuesto un ratio 1.2:1 (118).

Uno de los inconvenientes que puede tener el uso de metadona por vía endovenosa es que puede aumentar el riesgo de prolongación del QT.

La MTD-SC se ha relacionado con reacciones adversas de la piel, pero esta toxicidad se considera manejable (36). En el caso del paso de MTD-O a subcutánea la ratio

propuesto es 1:1 (119). Debido a la aparición de toxicidad local se recomienda utilizar preferentemente la vía endovenosa en lugar de la subcutánea en caso que se necesite una vía de administración alternativa a la VO (37).

La metadona epidural se ha usado en pts. oncológicos, con mejoría del dolor a medida que se aumentan las dosis y también si se asocia a dexametasona (120).

Aunque la metadona presenta propiedades lipofílicas que potencialmente harían que fuese un fármaco que se pudiera administrar tanto por vía nasal como transmucosa (114) no existen estudios clínicos que hayan mostrado su uso por estas vías de administración.

1.1.3.8 Modo de empleo

En líneas generales, la metadona es un fármaco que se recomienda su uso por personal experto y realizando un procedimiento cauteloso y en unas condiciones que puedan garantizar un seguimiento estrecho.

La dosis de inicio en pts. vírgenes de opioides o que proceden de un segundo escalón recomendadas son 3-5 mg de metadona cada 8 h. VO. En aquellos pts. ancianos o más debilitados, se recomienda un inicio de dosis de 3 mg cada 12 h. VO (85).

En pts. que proceden de un opioide mayor se recomienda disminuir un tercio la dosis basal del opioide previo y realizar la conversión siguiendo cualquiera de los procedimientos indicados a continuación en el texto. Para cubrir las necesidades analgésicas del dolor episódico tradicionalmente se ha aconsejado utilizar MTD-O en la proporción de un 10% o un sexto de la dosis total diaria de metadona dependiendo de

las escuelas (121). Actualmente y teniendo en cuenta el peligro de acumulación ante la administración repetida, en lugar de metadona se recomienda utilizar un opioide de vida media corta para disminuir ese riesgo de acumulación (86,122,123). Estas medidas son especialmente relevantes en circunstancias que requieran una titulación rápida, tolerancia opioide o malestar emocional severo en las cuales se suele producir un elevado consumo de dosis de rescate.

Los ajustes de la dosis total diaria deberán hacerse cada 3 o 5 días. El *steady state* no se obtendrá hasta los 15 días de haber comenzado con el fármaco (121). Al cabo de este tiempo si el dolor está bien controlado se puede valorar simplificar la posología cada 12 o 24h.

Durante todo el proceso es recomendable realizar una supervisión estrecha del mismo, controlando los posibles riesgos de toxicidad.

En pts. ambulatorios es recomendable asegurar la existencia de un cuidador efectivo así como realizar una llamada de control a las 24h-72h para evaluar la presencia de una toxicidad precoz (55).

En pts. con antecedentes de patología cardíaca o fármacos que puedan provocar una prolongación del QT se recomienda realizar una ECG de base y posteriormente otros de forma periódica para revisar la presencia o no de prolongación del intervalo QT (86).

A la hora de indicar metadona en el control del dolor, más si cabe en pts. frágiles, hay que revisar de forma detallada toda la medicación concomitante que pueda estar tomando el paciente para reducir o retirar fármacos que puedan provocar interacciones con metadona (86).

1.1.4 Metadona y rotación de opioides

1.1.4.1 Cambio de un opioide a metadona

Como se ha comentado previamente la metadona es uno de los fármacos más frecuentemente utilizados en las ROP. Su versatilidad, su potencia analgésica, su larga vida media que favorece regímenes de administración largos entre 8-24h, su coste y su tolerancia cruzada parcial favorecen su uso. Sin embargo, el paso de un opioide a metadona no está exento de dificultades. Por ejemplo, no existe un procedimiento estandarizado para la rotación de un opioide a otro, habiéndose descrito hasta seis maneras diferentes y múltiples variaciones de ellas (40,124,125).

Las más conocidas y en las que se tienen más experiencia son:

- Método “*Stop and Go*” o “*Rapid conversión*”: en el cual se para el opioide previo y se sustituye por MTD-O cada 8 horas, utilizando una ratio fija (equivalente a morfina oral: MTD-O, 5:1) con posteriores ajustes. Este método se considera que es el que rápidamente consigue un buen control del dolor pero en un ensayo clínico realizado comparado con el cambio progresivo hay una tendencia a producir más toxicidad (125–127).
- Método “*Ad-libitum*”: en este procedimiento se suspende el opioide previo y se administra de forma fija (5-10mg de metadona) según necesidades del paciente. A los 5 días en función de las necesidades de dosis de rescate se reajusta la pauta de metadona a una prescripción cada 8 h. de MTD-O(128).

- Método “*3-days switch*”: el cambio se realiza de forma progresiva en 3 días. El primer día se disminuye un 30% la dosis del opioide previo y se calcula este 30% a una dosis equivalente de metadona. El segundo día se vuelve a disminuir un 30% y en función de la respuesta al dolor se aumenta o se mantiene la misma dosis de metadona. Al tercer día se suspende de forma definitiva el opioide previo y se reajusta la dosis de metadona si es necesario (129–132). Este procedimiento se ha descrito como el más seguro pero también el que provoca un enlentecimiento en la consecución del control del dolor. Está principalmente recomendado en aquellos cambios realizados a dosis altas. Tabla 4.

En diferentes estudios parece que la dosis previa de opioide está relacionada con una ratio de conversión final, lo que muestra la gran potencia que tiene la metadona, por lo que algunos expertos proponen un cambio progresivo (40,133). Sin embargo, otros autores defienden el uso de ratios fijos con monitorización estrecha y ajuste del mismo con flexibilidad (124).

Tabla 4. Ratios de conversión desde un opioide con dosis equivalentes a morfina oral diaria a MTD-O. (Modificado de Ripamonti et al.1998) (130).

DEMODO	Ratio de conversión a MTD-O
≤ 30mg/24h	1:1
30-90 mg/24h	4:1
90-300mg/24h	8:1
>300mg/24h	12:1

Abreviaturas: DEMODO: Dosis equivalente de morfina oral diaria

1.1.4.2 Cambio de metadona a otro opioide

Si la situación de cambiar de un opioide a metadona ya es una operación complicada, más difícil es aún el paso inverso. Existen pocas experiencias sobre el cambio de metadona a otro opioide con resultados dispares y procedimientos no claramente definidos (134–137). Sin embargo, se postula que el cambio de metadona a otro opioide puede provocar peor control del dolor así como un incremento de la toxicidad (137).

1.1.5 Experiencias clínicas con metadona parenteral en el paciente oncológico

En relación al uso de la metadona como analgésico en dolor oncológico administrado por VP, existen pocos estudios que nos muestren unas pautas claras de uso y menos aún en relación al ratio existente entre la MTD-O y la MTD-P. La mayoría de la información disponible hace referencia a su uso por VO, existiendo menos datos en la literatura de su uso por VP y casi exclusivamente en procedimientos anestésicos y en unidades especializadas de Cuidados Paliativos (84,116,119,138).

La mayoría de los trabajos reportados corresponden a experiencias con MTD-IV mostrando la eficacia en situaciones en dolor difícil (139) y la presencia de toxicidad a dosis altas (140,141). En el caso de la MTD-SC también se describen experiencias de su uso, la eficacia de la misma, la aparición de la toxicidad local (35) y diversas maniobras para disminuir dicha toxicidad como la administración en la zona de inserción de hialuronidasa o dexametasona (36,89,142).

Las primeras experiencias con MTD-P están descritas con metadona intramuscular y principalmente relacionadas con procedimientos quirúrgicos (31–33,143).

La ratio del paso de VO a VP, ya sea intravenosa o subcutánea, más aceptado es 2:1 (31,40,116,117,144). Diversas guías la incluyen dentro de sus tablas de conversión (145). La literatura acepta tradicionalmente el paso de VP a VO como el inverso 1:2 (146) y es aplicado de manera frecuente (147). En cualquiera de ambas situaciones se recomienda actuar con cautela e iniciar siempre con dosis bajas de metadona e ir incrementado la dosis de forma progresiva. No existe una equivalencia entre las 3 vías

de administración de MTD-P aunque los expertos asumen que la relación entre metadona intramuscular, endovenosa y subcutánea es 1.1:1 (148,149).

Experiencias previas alertan que el uso de las ratio MTD-P a MTD-O 1:2 puede provocar toxicidad y, en ocasiones, ser ésta significativa (118). El 50% de los pts. presentaban toxicidad (principalmente neurológica). Dichos síntomas aparecían dentro de las primeras 72h y donde la ratio de conversión final (tras la resolución de la toxicidad) entre MTD-P y MTD-O 1:1.2 era congruente con la biodisponibilidad de la metadona por VO (alrededor del 80%). A pesar de la escasa evidencia del ratio 1:1.2, otros autores (150,151) recomiendan su uso en el contexto de ROP, desde un punto de vista meramente empírico.

1.1.6 Conclusiones de la introducción

La metadona es un opioide potente indicado especialmente en pts. con dolor oncológico severo. Dadas sus peculiares características farmacológicas como su variabilidad interindividual, elevada vida media y la gran posibilidad de presentar interacciones con otros fármacos hacen que se considere como fármaco de segunda elección en los procesos dolorosos y que su manejo esté reservado a personal experto.

Sin embargo, estas peculiaridades no deben evitar su uso sino más bien extremar las precauciones y la atención cuando utilicemos dicho fármaco.

1.2 Antecedentes personales-profesionales

El proyecto aquí presentado está encuadrado dentro de una trayectoria personal-profesional de varios años que se expone muy brevemente y que da coherencia a la trayectoria científica de este proyecto.

Dentro de mi periodo de formación como residente en Geriátría y Gerontología tuve la oportunidad de realizar una estancia formativa en el servicio de Medicina Paliativa del M.D. Anderson Cancer Center de Houston (Texas, EEUU) a las órdenes del Profesor Eduardo Bruera. En dicho centro me inicié dentro de los Cuidados Paliativos y tomé contacto con la técnica de ROP y del uso de la metadona en el manejo del dolor oncológico.

Desde aquí contacté con el servicio de Cuidados Paliativos del Institut Català d'Oncologia liderado por aquel entonces por el Dr. Gómez-Batiste, el cual me contrató para dar soporte asistencial y de investigación, coordinando un proyecto sobre ROP (152). Los resultados preliminares de este estudio constituyeron la base para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados (2005), previo a la tesis.

Posteriormente, la inquietud personal en los problemas de los pts. y las dificultades clínicas me alertaron de que el cambio de MTD-P a MTD-O en pts. con buen control del dolor provocaba en algunos de ellos una toxicidad indeseable y en ocasiones grave (118).

La profundización de los conocimientos sobre la ROP se vio completada con el desarrollo de artículos de revisión (153,154) y la dirección, redacción y edición de un manual de ROP (55).

Así mismo, el interés del servicio, a instancias del Dr. Porta, en cubrir áreas de desconocimiento del dolor y en concreto del uso de la metadona en pts. oncológicos condujo a desarrollar una línea específica de investigación sobre este fármaco con dos proyectos: uno sobre el uso de la metadona en la consulta externa (beca FIS EC08/00234), recientemente publicado en la revista *The Oncologist* (155) y otro sobre las ratios de conversión de MTD-P a MTD-O (beca EC10-133) correspondiente al estudio aquí presentado.

El estudio sobre ratios de conversión de MTD-P a MTD-O RATIO-MTD-010810 es un paso más dentro de esta línea investigadora.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como se ha comentado previamente, la metadona es un fármaco de manejo complejo en el control del dolor de pts. oncológicos. Algunos aspectos de su uso no están bien definidos. Entre ellos destaca las ratios de conversión empleadas. Dentro de este particular tema, es de nuestro especial interés el paso de MTD-P a MTD-O.

La identificación precoz de pts. con necesidades paliativas (156) así como la intervención anticipada de los equipos de cuidados paliativos en pts. oncológicos (157) provoca que técnicas hasta ahora utilizadas en situaciones de final de vida se empleen en pts. en situaciones clínicas y estadios pronósticos mejores (158).

En estas circunstancias, el empleo de la metadona para el abordaje del dolor oncológico puede realizarse de forma más precoz que en épocas anteriores. Hasta ahora se había planteado la metadona como un opioide final (dado su recomendación como segundo o tercer opioide (38) y las dificultades de pasar de metadona a otro opioide (135,137), así como la situación avanzada de los pts.. Por esta misma razón, hay estudios y protocolos en los que se hace referencia al uso de la MTD-P que tras conseguir un buen control del dolor y una dosis estable mantienen esta misma vía al alta o hasta el fallecimiento de los pts. (116,137,139,159).

El uso cada vez más precoz y frecuente de la metadona (75) así como nuestra experiencia previa en la que se observaba toxicidad relevante en el paso de MTD-P a

oral en pts. con dolor bien controlado en el momento de darles el alta a domicilio (118) hace que se considere relevante determinar cuál de 2 de las ratios más utilizadas, según la literatura, (ratios MTD-P/MTD-O 1:2 y 1:1.2) es más segura a efectos de toxicidad en pts. con cáncer avanzado con dolor controlado con MTD-P y que requieran su paso a MTD-O.

Por otra parte, un mejor conocimiento de los diferentes opioides, en este caso la metadona, permite priorizar el uso de unos fármacos frente a otros en pts. en situaciones clínicas especiales como puede ser la insuficiencia renal (70).

Desafortunadamente, para la resolución de la cuestión planteada los estudios farmacocinéticos, aunque tienen un indudable interés académico, son de escasa ayuda para tomar decisiones sobre la mejor ratio de conversión, por los siguientes motivos: 1) la metadona presenta una cinética peculiar con una semivida de eliminación plasmática larga, con acumulación a nivel de tejidos grasos y una elevada variabilidad interindividual (117); 2) no existe una clara correlación entre la dosis de metadona y las concentraciones plasmáticas, así como las concentraciones plasmáticas y el efecto analgésico (116,160). Por ello, se ha considerado que la mejor aproximación para resolver esta cuestión es la comparación directa de los efectos clínicos y relación beneficio/riesgo de las distintas ratio de conversión que se pretenden estudiar.

Las tablas equianalgésicas actuales se basan en series de casos y principalmente en el contexto de dolor agudo (153). Por tanto, las ratios de conversión se plantean como un

punto de partida, a raíz del cual iniciar una ROP o cambio de vía de administración de un mismo opioide, dando especial relevancia a la seguridad del paciente (52,124). En el caso de los enfermos con cáncer avanzado, este aspecto de la seguridad es especialmente importante debido a que la evolución clínica posterior puede ser variable, lo que conlleva habitualmente el ajuste subsiguiente de las dosis de opioide tras la ROP.

No existen ensayos clínicos que hayan corroborado nuestros hallazgos preliminares, ni los hay en curso en las bases de datos de los registros de ensayos clínicos (161). En este contexto, se ha considerado relevante verificar nuestros resultados comparando de forma prospectiva las dos ratios de conversión descritos en la literatura con el fin de determinar cuál es más segura manteniendo un buen control de analgesia.

El hallazgo de una ratio más segura y manteniendo un buen control analgésico permitiría disminuir los efectos negativos que puede provocar la toxicidad en pts. con dolor oncológico. Por otra parte esto tiene un impacto directo en una disminución en la estancia media hospitalaria. Además, los resultados del ensayo pueden servir para definir un buen estándar de referencia para los programas de ROP con el que se puedan comparar nuevas pautas, nuevos medicamentos o nuevas estrategias terapéuticas en estos pts..

Por todo ello, el presente proyecto ha comparado las ratios de conversión de MTD-P/MTD-O (1:1.2 vs 1:2) respecto a su relación beneficio/riesgo, con la hipótesis siguiente: con la relación 1:1.2 se consigue un mayor éxito de ROP debido a una menor toxicidad

frente a la ratio 1:2, manteniendo una buena analgesia en pts. con cáncer avanzado y dolor oncológico hospitalizados. Se optó por un diseño que consideramos garantizaba la máxima validez interna, y minimización de sesgos, planteando un ensayo clínico controlado y aleatorizado. El análisis de los datos publicados y no publicados procedentes de nuestro centro, junto con los disponibles en la literatura, son los que se utilizaron para realizar las estimaciones de respuesta en el grupo control y el grupo experimental y el cálculo del tamaño muestral.

La participación como investigador colaborador y asesor científico del proyecto de un experto de reconocido prestigio internacional en este campo (Dr. Eduardo Bruera, Anderson Cancer Center, Houston) ha añadido valor y garantías de calidad al proyecto.

Los resultados del estudio que presentamos tendrán una elevada relevancia científico-sanitaria al proporcionar una información valiosa para optimizar al máximo el tratamiento y la calidad de vida de los pts. con dolor oncológico. La difusión de sus resultados, facilitada por la Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer a la que pertenece el grupo investigador, y el liderazgo del grupo en el campo de los cuidados paliativos, garantiza la transferencia rápida de los mismos al Sistema Nacional de Salud así como al resto de la comunidad científica.

Los investigadores declaran que este ensayo clínico se ha realizado de acuerdo al protocolo del estudio elaborado al efecto (Anexo I), de acuerdo con la guía de buenas prácticas clínicas y los requisitos legales pertinentes actuales.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Se ha planteado como hipótesis de trabajo que en los pts. con cáncer avanzado y dolor oncológico hospitalizados en tratamiento con MTD-P y buen control analgésico, la proporción de pts. que obtienen buen control del dolor sin efectos secundarios significativos (considerado éxito de la rotación) durante los 3 primeros días tras cambiar de MTD-P a MTD-O con la ratio 1:1.2 es superior a la de los pts. que rotan con la ratio 1:2.

NOTA: El término “efectos secundarios significativos” (toxicidad significativa), se explica en el apartado 6.2.1 Variable Principal.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

4.1 Objetivos Primarios

Comparar la seguridad (toxicidad) y eficacia (control del dolor) de dos ratios de conversión de MTD-P a MTD-O recogidos en la literatura, 1:2 vs 1:1.2 en pts. con cáncer avanzado y dolor oncológico hospitalizados durante los 3 primeros días tras el cambio de MTD-P a MTD-O.

4.2 Objetivos Secundarios

- Determinar la ratio final MTD-P/MTD-O a los 7 días tras el cambio en los pts. considerados como “fracaso”.
- Determinar la seguridad y tolerabilidad durante los siguientes días hasta el 7º día en los pts. considerados como “fracaso”.

5. MÉTODO

5. MÉTODO

5.1 Diseño del estudio

Para resolver la pregunta planteada se diseñó un ensayo clínico controlado, aleatorizado, con dos grupos paralelos, simple ciego y con evaluación ciega por parte de terceros.

Dados los antecedentes de toxicidad observados en nuestra experiencia previa (162) consideramos que realizar un ensayo clínico doble ciego con cegamiento al médico responsable podía suponer un riesgo de toxicidad grave para el paciente. Por este motivo se decidió, realizar un diseño de cegamiento en el cual el paciente y un evaluador (no perteneciente al equipo asistencial del paciente) permanecieran “ciegos”, mientras que el médico y el personal de enfermería que atendiesen al enfermo conociesen las ratios de conversión utilizados en cada paciente. El evaluador ciego evaluó la variable principal en cada paciente durante todo el estudio. De esta manera, se pretendió mantener el control ante posibles incidencias clínicas graves que pudieran afectar al paciente y por otra parte eliminar cualquier tipo de sesgo por parte del evaluador.

Así pues, se planteó el siguiente procedimiento:

Comparación de dos grupos, uno experimental y otro control en el que se consideró:

- Grupo experimental: pts. con cáncer avanzado y dolor oncológico hospitalizados en tratamiento con MTD-P y buen control analgésico a los que se cambia la MTD-P a MTD-O con el ratio 1:1.2.
- Grupo control: pts. con cáncer avanzado y dolor oncológico hospitalizados en tratamiento con MTD-P y buen control analgésico a los que se cambia la MTD-P a MTD-O con la ratio 1:2.

El estudio se dividió en dos fases:

1. *Fase de screening*: cuando el médico tratante consideraba que el paciente era candidato a cambiar la MTD-P a MTD-O se comunicaba al investigador principal del centro que confirmaba los criterios de inclusión en el estudio y se informaba e invitaba al paciente a participar en el estudio. Tras la firma del consentimiento informado se iniciaba un seguimiento durante las siguientes 48h (Periodos T-2, T-1, Figura 3). Durante este tiempo se recogían las variables de dolor y toxicidad (a través del evaluador ciego). Si durante estas 48h el paciente mantenía el dolor controlado (163), sin toxicidad significativa a metadona y se observaba si cumplía los criterios de inclusión de la fase de evaluación. El reclutamiento de los pts. se realizaba de forma consecutiva. El objetivo de esta fase era confirmar que los pts. incluidos en el estudio presentaban un buen control del dolor y sin signos de toxicidad significativa por metadona.
2. *Fase de evaluación*: El evaluador informaba al médico tratante que el paciente ya podía ser incluido en la fase de evaluación y que podía cambiar la MTD-P a

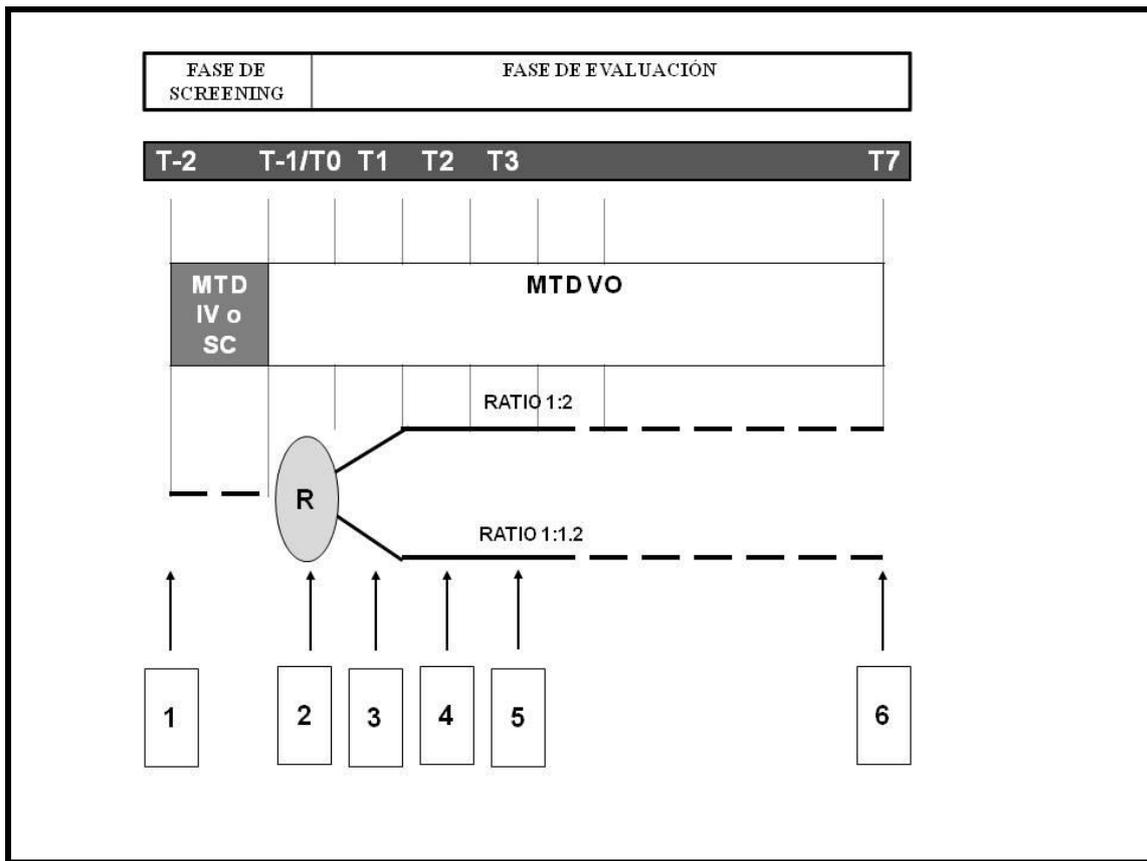
MTD-O (Este cambio en el texto se recoge como ROP). Se suspendía la administración de metadona por VP y procedía a la aleatorización del paciente dentro de las 4 h. siguientes a la suspensión, y se le asignaba en uno de los dos grupos de estudio (ver apartado de aleatorización), iniciando posteriormente la MTD-O.

Antes del cambio de MTD-P a VO (Día T-1/T0) se registraron las variables a estudio, y se realizó una analítica (hemograma, bioquímica y coagulación) y un ECG. El día de la ROP (T0) y los días sucesivos: día 1 (T1), día 2 (T2) y día 3 (T3) se recogían las variables referidas al dolor, efectos secundarios y datos farmacológicos. También el día 3 (T3) se realizaba un ECG.

Se estableció un seguimiento 3 días post-ROP, ya que en estudios previos los efectos secundarios aparecían en una media de 1.2 días post-ROP (162), tiempo que está dentro del periodo de evaluación de la metadona por su vida media (117,164). Se decidió escoger el límite bajo dado que se trataba de pts. potencialmente altables y se consideró poco apropiado mantener el ingreso de forma innecesaria en pts. en estas circunstancias de enfermedad avanzada.

En los pts. que presentaron un mal control del dolor o presentaban efectos secundarios significativos relacionados con la metadona se les evaluó el dolor, toxicidad, nuevo ECG y dosis de metadona basal del día 7 post-ROP, para establecer una hipotética ratio de conversión en este grupo.

Figura 3. Fases del estudio.



Abreviaturas: MTD-IV= metadona intravenosa; MTD-SC= Metadona subcutánea; R=randomización

5.2 Variables del estudio

Las variables evaluadas durante el ensayo fueron las siguientes:

5.2.1 Variable principal

La variable principal se definió como el porcentaje de pts. con éxito de la conversión MTD-P a MTD-O, es decir, el porcentaje de pts. que durante las 72h post-ROP presentaron buen control del dolor sin toxicidad significativa, según los siguientes criterios:

Control del dolor: El dolor se evaluó mediante el Brief Pain Inventory (BPI) versión española (165), valorando los parámetros de dolor promedio en las últimas 24 h., en una escala numérica (ENV) de 0 a 10 (0=ausencia de dolor; 10 =dolor mayor imaginable) y número de dosis extras para el dolor en las 24 h. previas. Se definió un buen control del dolor en las 72h post-ROP si la ENV media para el dolor promedio (en las 72h) es $\leq 4/10$ (71,166) y si la media (en las 72h) de DE/24h es ≤ 3 (163).

Toxicidad: No existe actualmente una escala validada específica para medir la intensidad de los efectos secundarios de los opioides. Por este motivo se decidió utilizar los Criterios del National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (CTCAE) (167). Se evaluaron la presencia y grado de aquellos efectos secundarios habitualmente atribuibles a los opioides potentes correspondientes a sobredosificación o que pudieran provocar un riesgo vital para el paciente (somnolencia, desorientación, alucinaciones, mioclonias, depresión respiratoria y vómitos). Se consideró como toxicidad significativa debido a metadona durante las 72h tras el cambio según la intensidad de cualquiera de los siguientes efectos secundarios: somnolencia (grados 2,3 y 4); desorientación (grados 3, 4 y 5); alucinaciones (grados 2, 3 y 4); mioclonias (grados 2, 3, 4 y 5); depresión respiratoria (grados 3 y 4); vómitos (grados 2,3,4 y 5).

A los pts. que no cumplían estos criterios se les consideró “fracaso”

5.2.2 Variables secundarias

Variables necesarias para el desarrollo del protocolo. Se dividieron en:

5.2.2.1 Variables instrumentales

- Ratio final MTD-P/MTD-O a los 7 días tras el cambio en los pts. considerados como “fracaso”.
- Comparación de la intensidad del dolor según ENV en los días pre-ROP (-2,-1/0) y post-ROP (1, 2,3).
- Parámetros farmacológicos: metadona (dosis basal pre-ROP y dosis basal post-ROP en mg/d y número de dosis extras pre y post-ROP).
- Uso de co-analgésicos (corticoides, neurolépticos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antiespasmódicos).
- Efectos secundarios atribuibles a los opioides y que pueden significar sobredosificación o riesgo vital según los criterios CTCAE v4.03. Se consideró la toxicidad “significativa” siguiendo el criterio comentado previamente.

5.2.2.2 Variables descriptivas

- Edad: años vividos hasta el momento de la inclusión.
- Sexo: hombre o mujer de acuerdo a su fenotipo.

- Tipo de neoplasia: de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 9 (168); en caso de doble neoplasia se consignó la que causaba peor situación clínica al paciente.
- Antecedentes de psicopatología: se evaluó la existencia en la historia clínica o en la anamnesis el diagnóstico de psicopatología previo al diagnóstico de la neoplasia.
- Antecedentes de enolismo: a través de cuestionario CAGE versión española (169).
- Antecedentes de patología de tracto digestivo superior o cirugías que afecten dicha localización: dado que la absorción de la MTD-O se realiza principalmente por vía digestiva (117) se consideró oportuno registrar dicho antecedente y valorar si podía influir en la variable principal.
- Estado funcional: a través de la escala Palliative Performance Scale (PPS) (170).
- Pronóstico de dolor (a través de la escala Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP) (171).
- Estado cognitivo: a través del cuestionario Pfeiffer versión española (172).
- Pronóstico supervivencia: a través de la escala Palliative Prognostic Score (173).
- Parámetros biológicos: el día del cambio de vía de administración (día T-1/T0) se realizaba una analítica sanguínea que recogía los siguientes parámetros y un ECG:
 - Hemograma.
 - Estudio bioquímico: urea, creatinina, sodio, potasio, glucosa, aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), albúmina, biliarrubina total, bilirrubina esterificada, gamma-glutamil transferasa (GGT) y calcio plasmáticos.
 - Estudio de coagulación: tiempo de protrombina (TP) y tiempo de trombolastina parcial activado (TTPa).

- Duración en milisegundos (mseg) del intervalo QT corregido en un ECG siguiendo la fórmula propuesta por Bazett (174):

$$\text{Intervalo QTc} = \frac{\text{Intervalo QT}}{\sqrt{\text{Intervalo RR}}}$$

El intervalo Q-T también se medía el día 3 de la fase de evaluación en todos los pts. y el día 7 en aquellos considerados como “fracasos” y cuyo seguimiento se prolongaba 4 días más. En la siguiente tabla se expone la secuencia de procedimientos y pruebas complementarias que se realizaron durante el estudio.

5.3 Aleatorización y enmascaramiento

Con el objetivo de minimizar o evitar sesgos se tomaron las siguientes medidas:

5.3.1 Proceso de aleatorización

Se generó una lista de códigos mediante aleatorización por bloques estratificados por centro; se obtenía el código de aleatorización accediendo a una interfaz web segura. La elaboración y custodia de dicha lista fue responsabilidad del estadístico del estudio. Una vez que se comprobaba que el paciente cumplía con todos los criterios para ser incluido en la fase de evaluación, el médico tratante procedía a suspender la medicación VP en el plazo fijado, y procedía a la asignación del paciente accediendo a la interfaz web durante las 4 h. necesarias previas al inicio de la administración de MTD-O.

5.3.2 Enmascaramiento

Como se ha comentado previamente, el paciente y un evaluador (no perteneciente al equipo asistencial del paciente) permanecieron “ciegos”, mientras que el médico y enfermera que trataban al enfermo conocían los ratios de conversión utilizados en cada paciente. El evaluador monitorizó la variable principal en cada paciente durante todo el estudio.

Teniendo en cuenta que tanto el médico asistente del paciente , así como el personal de enfermería conocían en todo momento el tratamiento que precisaba el paciente no se

consideraron medidas de apertura del ciego; sin embargo, sí que se establecieron medidas de retirada del estudio (ver apartado).

5.4 Intervención del estudio

Durante el periodo de *screening* la MTD-P se administró en infusión continua endovenosa o subcutánea a las dosis prescritas por el médico tratante con las que se había conseguido un buen control del dolor sin toxicidad significativa.

Una vez concluida esta fase se realizaba el cambio de MTD-P a MTD-O. Para realizarlo se utilizó el método “*Stop and Go*” (71,127) suspendiéndose la MTD-P a las 12:00h del mediodía (± 1 h.) y se iniciaba la MTD-O a las 4 h. tras la suspensión. Tras la rotación de MTD-P a VO, la MTD-O se administraba cada 8 h. (163) en una solución acuosa de 1mg/ml, a las dosis resultantes dependiendo de cada grupo de estudio según los ratios de conversión evaluados.

Las MTD-P y oral utilizadas en el ensayo clínico estaban producidas por las siguientes compañías farmacéuticas y con las siguientes presentaciones (Ver Fichas Técnicas de ambos productos en anexos II y III):

Metadona ampollas: Metasedin 10 mg ampolla 1 mL Laboratorio Esteve Avda.

Mare de Déu de Montserrat, 22. 08041 Barcelona www.esteve.com

Solución oral de metadona: Eptadone 1 mg/mL solución oral 20 mL.

Laboratorio Gebro Pharma Avda. Tibidabo, 29 08022 Barcelona.

www.gebro.com

El circuito de medicación del ensayo se realizó siguiendo el circuito descrito en el Plan Normalizado de Trabajo (Anexo IV) para la dispensación, adquisición y control de medicamentos estupefacientes y psicotropos del Servicio de Farmacia ICO DiR, así como de los servicios de Farmacia del Hospital Arnau de Vilanova de Lleida y Hospital Universitario de La Paz de Madrid:

- La adquisición del medicamento del ensayo (metadona ampollas= Metasedin® y metadona solución = Eptadone®) por el Servicio de Farmacia hospitalaria, se realizaba siguiendo el circuito habitual de adquisición de estupefacientes a proveedores externos.
- Su almacenamiento se realizaba en caja fuerte en los almacenes de los servicios de farmacia para los fármacos estupefacientes.
- La dispensación de la medicación del ensayo se realizaba por el farmacéutico o colaborador autorizado. El investigador cumplimentaba y firmaba una hoja de prescripción (Anexo V) donde se recogían los datos y código del paciente, así como datos de dispensación y devolución con el objetivo de asegurar un control en la trazabilidad del fármaco.

Ante cualquier duda en la dispensación de la medicación se contactaba con el investigador principal.

- El etiquetado de la medicación de ensayo se realizaba sobre la caja de la medicación con etiquetas, cumpliendo la normativa vigente de etiquetado. En ellas se recogía la siguiente información:

Muestra para Investigación clínica

Promotor

Código del estudio

IP

Código paciente

Fecha

Por otra parte, para evitar confusión se indicaba también en los frascos de la medicación del ensayo el código del ensayo, el código del paciente y la fecha.

- Respecto a la destrucción de la medicación de ensayo, todas las muestras de la medicación de ensayo que no fueron utilizadas se destruyeron siguiendo la normativa vigente y circuito habitual.

Se elaboró una hoja de prescripción de la medicación, una hoja de registro de la medicación donde se incluían el lote del medicamento, el código del paciente, la dosis administrada y la cantidad sobrante. (Anexo VI)

5.5 Recogida de datos

Con el objeto de preservar el cegamiento se elaboraron dos cuadernos de recogida de datos (CRD) diferentes:

- CRD del investigador: en el que se introducían los datos correspondientes a los criterios de inclusión y exclusión del estudio, la medicación co-analgésica y si ésta era modificada o no; resto de medicación no analgésica; datos relacionados con la metadona (dosis diaria en mg, vía de administración); medicación analgésica de rescate en caso de dolor episódico: fármacos, vía de administración, dosis en mg administrada por episodio y número de dosis administrada por día. Anexo VII.
- CRD del evaluador: datos relacionados con las variables demográficas y antecedentes de los pts., datos relacionados con la variable principal de dolor y toxicidad tal y como se ha comentado previamente; así mismo se recogían los parámetros analíticos y el QTc. Anexo VIII.

Ambos CRDs estaban integrados dentro de una plataforma on-line (eCRD) segura que permitía la introducción de datos desde los diferentes centros y en la cual cada investigador y cada evaluador sólo podían acceder a sus respectivos CRDs de paciente y centro.

5.6 Selección y retirada de los sujetos

5.6.1 Criterios de inclusión

Los *criterios de inclusión* de los sujetos definidos para el estudio fueron los siguientes:

- a) Diagnóstico de enfermedad avanzada de cualquier tipo de neoplasia;
- b) Mayor de 18 años en el momento de la inclusión;
- c) Para la inclusión en la fase de *screening*, el paciente era candidato a paso de MTD-P a MTD-O según criterio del médico tratante;
- d) Para la inclusión en la fase de evaluación debía cumplir: presencia de dolor oncológico controlado con ausencia de toxicidad significativa con MTD-P durante 48h. Se consideró dolor controlado y ausencia de toxicidad significativa debido a metadona, según las definiciones que aparecen en la descripción de la variable principal;
- e) Firma de la hoja de consentimiento informado.

5.6.2 Criterios de exclusión

Dentro de los *criterios de exclusión* de los sujetos se consideraron:

- a) Estado cognitivo alterado que interfiriera o imposibilitase la evaluación (Pfeiffer ≥ 5 errores).

- b) Diagnóstico de patología psiquiátrica en el momento del reclutamiento que alterase o dificultase la posibilidad de evaluar;
- c) Haber presentado efectos secundarios atribuibles a tratamientos de quimioterapia o radioterapia previa al cambio de vía de administración, teniendo en cuenta los siguientes 2 criterios:
- En el caso de pts. en tratamiento de un protocolo de ciclos sucesivos de quimioterapia (sin cambios en la pauta de quimioterapia), haber presentado efectos secundarios atribuibles a tratamiento de quimioterapia en los 15 días previos al cambio de vía de administración según el criterio clínico y atendiendo a las recomendaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (175) y que se considerasen que pudieran interferir en la valoración de la variable principal.
 - En el caso de pts. que iniciasen un nuevo protocolo de quimioterapia o radioterapia, haber presentado efectos secundarios atribuibles a dichos tratamientos en los 28 días previos al cambio de vía de administración según el criterio clínico y atendiendo a las recomendaciones del Oncomecum 2011 4ªed. de la Sociedad Española de Oncología Médica (175) y que se considerasen que pudieran interferir en la valoración de la variable principal.
- d) Haberse realizado técnicas analgésicas invasivas durante los 3 días antes del cambio de VP a VO;
- e) Pts. en situación de agonía.

5.6.3 Criterios de retirada de los sujetos

Así mismo se consideraron una serie de criterios de retirada de los sujetos participantes:

- a) finalización del tiempo de seguimiento previsto del estudio;
- b) defunción del paciente;
- c) pérdida del seguimiento;
- d) abandono por propia voluntad del paciente;
- f) empeoramiento clínico que imposibilitase la continuación del estudio a criterio del equipo investigador;
- g) violación del protocolo;
- h) necesidad de realización de técnicas analgésicas invasivas durante los 3 días posteriores al cambio de vía.

Se recogieron los datos de los pts. retirados según el CRD del estudio, indicando el motivo de retirada del mismo.

5.7 Tratamiento de los sujetos

La intervención en estudio se ha detallado en el apartado 4.4.

Respecto a otra medicación permitida, durante los periodos de *screening* y evaluación, en los dos grupos de estudio el tratamiento analgésico [opioide y no opioide] y co-analgésico [incluidos neurolépticos, antidepresivos, benzodiazepinas, corticoides, anticonvulsivantes, anestésicos locales, antagonistas NMDA, simpaticolíticos, agonistas α -adrenérgicos, agonistas gabaérgicos, relajantes musculares y bifosfonatos] se tenía que mantener en las mismas dosis y vías de administración.

El uso de estos fármacos dentro de una pauta condicional estaba permitido siempre y cuando dicho fármaco estuviera dentro de la prescripción médica previa a su inclusión

al estudio y su uso se debiera a procesos médicos concomitantes no relacionados con el dolor oncológico del paciente ni el uso de la medicación del ensayo.

Dado que el uso frecuente de medicación condicional podía variar las variables principales del estudio, tanto durante la fase de *screening* como en la fase de evaluación, dicha situación era comunicada por el equipo investigador al Promotor, quien valoraba cada caso en particular y determinaba la continuidad del paciente en el estudio.

Tampoco se podían añadir o modificar la pauta de fármacos psicoestimulantes y antieméticos.

Para el resto de fármacos, no mencionados previamente, su modificación estaba permitida durante todo el periodo de estudio.

En relación a la analgesia de rescate, ésta se mantenía igual para el tipo de fármaco, dosis y vía de administración para ambos periodos. Se permitía el uso libre de dosis de rescate según necesidades del paciente.

En aquellas circunstancias en las que la medicación de rescate fuese poco efectiva en control del dolor episódico (176), quedaba a criterio del médico tratante la posibilidad de cambiar tanto de fármaco, dosis o vía de administración, considerándose entonces el paciente como “fracaso”.

Como se ha mencionado previamente, se registraban en el CRD del investigador todos los fármacos prescritos al paciente, así como las dosis, vía de administración y tipo de pauta (habitual o condicional) tanto en la fase de *screening* como en la de evaluación y se confirmaba antes de iniciar el periodo de evaluación que no se había modificado la pauta según las condiciones indicadas previamente. En el periodo de evaluación, la modificación de los fármacos “no modificables” suponía una violación del protocolo.

El registro de esta medicación se consideraba como un procedimiento que pretendía la reducción de sesgos derivados por la intervención o modificación de otros fármacos diferentes a la medicación a estudio.

La medicación se administraba por parte del personal de enfermería de hospitalización de cada centro que confirmaba la toma de la medicación del paciente, quedando registrado en la hoja de medicación de la historia clínica del paciente. En aquellos pts. que tras el cambio se encontraban clínicamente estables y se pudiera realizar un seguimiento de manera ambulatoria, el servicio de farmacia hospitalaria preparaba la medicación y se la asignaba al paciente. La evaluación clínica se realizaba a través del investigador así como del evaluador ciego de los parámetros asignados a evaluación. Los pts. que realizasen un seguimiento ambulatorio, debían acudir a control hospitalario el día +3 para completar la evaluación correspondiente.

5.8 Valoración de la eficacia

La especificación de los parámetros de eficacia se ha proporcionado previamente. A continuación se especifican los métodos y calendario seguidos para la evaluación, registro y análisis de dichos parámetros.

Se estimaron un total de 5 visitas en los pts. considerados “éxito”, que comprendía a los periodos de *screening* y de evaluación. En los pts. considerados “fracaso” se realizó una visita complementaria (un total de 6) una semana después del cambio con el objeto de evaluar la ratio final, así como el control de la toxicidad en ese tiempo. Las visitas de

inclusión en el estudio supusieron aproximadamente una hora, mientras que las de seguimiento tuvieron una duración aproximada de 20 minutos.

Con el objeto de homogeneizar la muestra e identificar posibles factores que determinasen el “éxito” o “fracaso” del cambio de vía de administración se realizaron las siguientes pruebas complementarias:

- 1 Hemograma
- 1 Estudio de bioquímica sanguínea
- 1 Estudio de coagulación
- 3 ECG

También las diversas variables valoradas en el estudio se evaluaron a través de escalas, utilizadas a nivel nacional e internacional en el ámbito de los cuidados paliativos.

(Anexo IX). Las escalas utilizadas fueron las siguientes:

- Brief Pain Inventory versión española (165).
- Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 (167).
- Clasificación Internacional de Enfermedades 9.^a revisión Modificación Clínica eCIE9MC 7^a edición En 2010 versión 1.1.0 (168).
- Cuestionario CAGE versión española, (169).
- Escala Palliative Performance Scale, (170).
- Escala Edmonton Classification System for Cancer Pain, (171).
- Cuestionario Pfeiffer versión española (172).
- Escala Palliative Prognostic Score (PapScore) (173).

5.9 Valoración de la seguridad

Dentro de la variable principal se evaluaron los efectos secundarios habitualmente atribuibles a los opioides potentes que indicasen sobredosificación o riesgo vital (somnolencia, desorientación, alucinaciones, mioclonias, depresión respiratoria y vómitos) todos los días del ensayo a través del CTCAE v4.03.

Así mismo, dado el riesgo de prolongación del QT que puede provocar la metadona y en concreto la MTD-P se realizó un ECG los días 0, +3 y +7 del estudio y en caso de finalización prematura del estudio.

Se registraron todos los acontecimientos adversos (AAs) durante el curso del estudio tal y como marca la legislación vigente. En las situaciones de acontecimiento adverso grave (AAG) atribuible a la medicación de ensayo se realizaba un registro del mismo, quedando reflejado en la historia clínica del paciente y se realizaban las notificaciones pertinentes (ver siguiente apartado y formulario de notificación que se adjunta en el anexo X).

5.9.1 Acontecimientos Adversos

5.9.1.1 Definiciones

A efectos del estudio establecieron las siguientes definiciones:

Acontecimiento Adverso (AA): cualquier experiencia no deseada que ocurra a un sujeto durante su participación en el ensayo clínico, se considere o no relacionada con el producto en experimentación.

Reacción adversa: cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de un medicamento a las dosis consideradas en el protocolo. Se considerarán en especial las reacciones consideradas en la ficha técnica de la metadona.

Acontecimiento adverso grave (AAG): cualquier acontecimiento adverso que, administrado el medicamento a cualquier dosis, produce la muerte, amenaza la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de la misma, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una malformación congénita.

Reacción adversa grave e inesperada (RAGI): es cualquier reacción adversa grave que por su naturaleza o gravedad no se corresponde con la información del medicamento (con el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no comercializados, y con la ficha técnica en caso de un medicamento ya comercializado).

Los AAs se recogían a partir de la cuidadosa observación clínica del paciente, análisis de laboratorio, comunicación espontánea del paciente o su representante legal, y también mediante un interrogatorio abierto.

Al tratarse de un estudio en pts. hospitalizados con cáncer avanzado, no se recogían en el CRD aquellos AA no graves que, bajo criterio clínico, el investigador consideró

relacionados únicamente con la enfermedad de base del paciente (que no se definían como RA) y debidos a la progresión de ésta.

Los resultados de las pruebas de laboratorio anormales, que se consideraban clínicamente significativas por el Investigador y que conducían a un cambio de la dosis o una discontinuación temporal o permanente del tratamiento, eran recogidas como AAs en el eCRD.

De cada acontecimiento (excepto los no graves relacionados únicamente con la enfermedad de base y su progresión) se recogían su intensidad, duración, relación temporal con la administración del fármaco, necesidad de tratamiento y posibles causas alternativas.

Se realizaba un seguimiento de los sujetos que sufrieron AAs hasta su desaparición y durante un periodo de 1mes posterior.

5.9.1.2 Criterios de imputabilidad

A fin de analizar la posible relación causa-efecto, se detallaba la fecha de inicio y remisión, las medidas terapéuticas adoptadas, la evolución -remisión completa, secuelas, persistencia-, persistencia o no tras la suspensión de la administración, o reaparición con la re- administración del producto, la intensidad así como su posible relación con el fármaco de estudio-no relación, improbable, posible, probable o muy probable.

5.9.1.3 Procedimientos para la notificación inmediata de los acontecimientos adversos graves o inesperados

El investigador principal comunicaba los AAs al promotor del estudio, quien a su vez, informaba a las Autoridades Sanitarias. Así mismo el investigador informaba al Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) correspondiente de dicho acontecimiento.

En el caso de AAGs mortales o que conllevaban un riesgo vital para el paciente, se comunicaban en el plazo de 24 h. al Investigador Coordinador / Promotor del estudio.

Se comunicaban todos los AAGs detectados durante el desarrollo del ensayo clínico, a excepción:

- Hospitalización o muerte debida a la progresión de la enfermedad de base.
- Hospitalización para realizar pruebas o visitas programadas.
- Hospitalización para realizar cuidados paliativos o terminales.

Los AAs que, aunque no entrañaban riesgo vital, fuesen graves o inesperados, se comunicaban en el formulario de notificación en el plazo de 15 días.

La información sobre AAs que no fueron graves o inesperados, eran recogidos en forma tabulada al final del ensayo clínico.

La información sobre AAs, recogida según las normas previas, se remitía a la AEMPS.

5.10 Estadística

5.10.1 Poblaciones de análisis

A la hora de realizar el análisis estadístico se han considerado las siguientes poblaciones de estudio:

Población reclutada: pts. que cumplían los criterios de inclusión, firmaban el consentimiento informado y eran incluidos en la fase de *screening*.

Población de seguridad: pts. que completaban la fase de *screening* y eran aleatorizados.

Población por protocolo: todos los pts. de la población de seguridad que:

- Cumplieron con el seguimiento previsto de 72h.
- Sin violaciones de protocolo.

Dado el corto periodo de seguimiento del estudio hasta la evaluación de la variable principal, en el diseño del estudio no se previeron discrepancias entre la población de seguridad y la población por protocolo.

Los análisis de los parámetros correspondientes a la variable principal como el dolor y los efectos secundarios se han realizado con la población por protocolo. El análisis de seguridad se ha realizado con la población de seguridad.

NOTA ACLARATORIA: A la hora de realizar el análisis estadístico de un ensayo clínico se considera como criterio de calidad realizar este análisis por intención de tratar que incluye a todos los pts. que han sido inicialmente asignados a cada grupo de tratamiento independientemente de que completaran o no el periodo de tratamiento o

seguimiento (177). En nuestro estudio esta población correspondía a la población de seguridad. Como se ha comentado en este estudio no se consideró este hecho por considerar que el periodo de seguimiento de 72h no daría a lugar a un número de pérdidas que provocase una diferencia significativa entre la población de seguridad y por protocolo. Teniendo en cuenta que los porcentajes de pérdidas en otros estudios con metadona están en torno al 20% (133), se consideró como razonable un porcentaje de pérdidas de los pts. aleatorizados inferior al 15%.

Por otra parte, este estudio corresponde a un estudio de equivalencia o no superioridad donde se pretende mostrar que un tratamiento es igual en cuanto eficacia pero con menos efectos secundarios o con menor coste. En este tipo de estudios se recomienda realizar el análisis por protocolo dado que refleja más fielmente las condiciones reales (178,179).

En cualquier caso, por si es de interés para los evaluadores, en las tablas de resultados se ha adjuntado el análisis de los parámetros correspondientes a la variable principal como el dolor y los efectos secundarios también por población de seguridad.

5.10.2 Métodos estadísticos

Los datos han sido descritos por frecuencias y porcentajes o medias (desviación estándar, DE) o mediana [intervalo intercuartílico, según proceda, o se especifique lo contrario]. Las siguientes pruebas estadísticas se han utilizado para el análisis inferencial: La prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas, la prueba t para variables continuas, Mann-Whitney para las variables continuas ordinales y no gaussiana. La incidencia y el riesgo relativo de eventos adversos se calcularon mediante una regresión de Poisson. El análisis se ha realizado utilizando software SAS 9.2 (SAS

Institute, Cary, NC, EE.UU.) o R 3.0. 1. El nivel de significación se ha establecido en $p = 0,05$ (a dos colas).

5.10.3 Cálculo del tamaño muestral

Dado que la tasa de “éxitos” esperada para el ratio 1:2 es del 50% y para el ratio 1:1.2 era del 95%, la magnitud del efecto esperado entre ambas ramas de tratamiento era del 45%. Así pues, considerando un tamaño del efecto del 45%, una potencia 80% (beta 0,20), un nivel de significación del 5% (alfa 0,05) y considerando una tasa de pérdidas del 15% el tamaño muestral del estudio calculado fue de 22 pts. para cada rama de tratamiento.

En la fase de pre-aleatorización, se incluyeron tantos pts. como fuese necesario hasta aleatorizar a 44 pts..

5.11 *Control de calidad*

Con el objeto de garantizar la correcta recogida de los datos y una adecuada ejecución del estudio, así como cumplir con la normativa legal vigente, se llevaron a cabo diversas visitas de monitorización en cada centro y reuniones de los investigadores.

Así mismo, al inicio del estudio se realizó formación específica tanto a los evaluadores ciegos para la correcta evaluación de las variables, así como formación y entrega de documentación a las supervisoras de enfermería y personal de enfermería que podía administrar la medicación de estudio a los pts..

Dicha información se iba actualizando de forma periódica, dada la alta renovación del personal de enfermería existente en las unidades de hospitalización, como la elaboración de un pequeño documento de información (Anexo XI). Así mismo, tanto el investigador principal del proyecto (JGB) como la enfermera de investigación de Cuidados Paliativos del ICO (Silvia Llorens Torromé) estaban de forma disponible de forma telefónica las 24h en caso de que alguna persona tuviese dudas sobre la ejecución del ensayo.

5.12 Aspectos éticos

Todo el desarrollo del ensayo se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y según la normativa legal vigente (Real Decreto 223/2004). Se obtuvo la aprobación del estudio así como de las modificaciones relevantes por parte del CEIC del Hospital Universitario de Bellvitge que actuó como CEIC de referencia (10-02-2011), así como de la AEMPS (24-02-2011). Anexos XII y XIII. Así mismo, se realizaron sesiones sobre Buenas Prácticas para los investigadores en cada uno de los centros antes del inicio del estudio. El promotor e investigador principal, así mismo, realizó un curso sobre Buenas Prácticas.

Durante el estudio se informaba oralmente y por escrito a los pts. o en su defecto a representantes legales de los pts. o familiares de primer grado obteniéndose el consentimiento informado de todos los pts. participantes del estudio. Ver hoja de información y modelo de consentimiento informado (Anexo XIV).

Así mismo se ha garantizado la confidencialidad de los datos en todo momento.

5.13 *Manejo de datos y archivo de los registros*

Toda la información obtenida en el estudio ha sido tratada de manera confidencial, cumpliendo la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

En el CRD, cada paciente se identificaba únicamente por un código.

El nombre de los pts. no aparece en ningún documento o publicación relacionado con el estudio.

La participación del paciente en el ensayo quedaba reflejada en su historia clínica.

El investigador principal del estudio completaba una lista en la que constaban los nombres de los pts. que participaban en el ensayo, su código de inclusión en el mismo, y su historia clínica. Esta lista era custodiada por el investigador principal.

Además, en cada centro participante se elaboró un archivo con la siguiente documentación: información básica del producto, protocolo del ensayo (en su versión actualizada, incluyendo las modificaciones pertinentes), declaración de Helsinki, versión actualizada del CRD, modelo de hoja de información al paciente y consentimiento informado vigente, formularios de notificación de AAs, así como la lista de pts. incluidos en el estudio disponible para el investigador.

5.14 *Financiación y seguros*

El estudio ha sido promovido por una entidad no comercial. La financiación del mismo ha sido realizada gracias a la consecución de las becas competitivas del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (“Ayudas para el fomento de la investigación clínica

independiente” otorgadas por la Dirección General de farmacia y Productos Sanitarios convocatoria 2010. Nº EC10-133. Cantidad total asignada 30.000€) y a través de las ayudas para la realización de ensayos y estudios clínicos a través de la convocatoria intramural 2011 (CAIBER 2011/020) y posteriormente Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del ISCIII; convocatoria de la Acción Estratégica en Salud del ISCIII del 2015 para aspectos específicos como la monitorización, soporte estadístico, plataforma de base de datos on-line y honorarios de los evaluadores ciegos. Anexos XV y XVI.

La situación de crisis económica vivida en nuestro país durante los años 2008 hasta el presente, ha provocado variaciones en cuanto a la financiación del proyecto que han puesto en peligro su viabilidad. En el año 2012 se produjo la disolución del CAIBER. Este hecho condujo a la solicitud de nuevas becas no concedidas (FIS 2011, Beca Fundación Mutua Madrileña y Beca Fero 2012) y solicitud de diversos cambios de partidas del presupuesto inicial así como solicitudes de prórroga de la ayuda asignada, aprobados por el Ministerio.

Así mismo, para poder contar con el apoyo logístico de monitorización y estadística entre otros, se solicitó y se obtuvo la aceptación de incorporación del ensayo a la nueva plataforma del ISCIII (Plataforma de Unidades de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos del ISCIII; convocatoria de la Acción Estratégica en Salud del ISCIII del 2015.

Los recursos obtenidos se han destinado exclusivamente para la realización del estudio. El promotor ni ninguno de los investigadores han percibido remuneración económica alguna por parte del hospital, otras entidades o terceros. Tampoco se ha abonado ningún pago a los pts. incluidos en el estudio.

Tanto la financiación así como los seguros empleados para el estudio han seguido la normativa vigente en España.

De hecho, el estado de cuentas relacionado con el estudio será sometido al cierre definitivo del mismo a una auditoría externa.

Las partidas económicas y los conceptos asignados se pueden ver en el anexo XV.

5.15 *Modificaciones del protocolo original*

A lo largo del desarrollo del estudio se fueron produciendo incidencias, interpretaciones confusas del protocolo, cambios administrativos que de una manera u otra afectaban al propio desarrollo del estudio. Con el objetivo de intentar solucionar los problemas aparecidos, aclarar dudas en los procedimientos y ajustarse a los eventos organizativos se realizaron una serie de modificaciones del protocolo (Anexo XVII), que brevemente se resumen a continuación:

5.15.1 Modificaciones relevantes al protocolo

- *Modificación relevante nº1 de fecha 17 Feb 2011*: corresponde a la respuesta a las aclaraciones que emitió el CEIC. Sin corresponder propiamente dicho a una modificación relevante, administrativamente se gestionó de esta manera en lugar de respuesta simple a la solicitud inicial.

- *Modificación Relevante n°2 de fecha 04 Dic 2011*: modificación de los criterios de selección del Ensayo: Protocolo versión 3 del 04 Diciembre 2011. Dictamen Favorable del CEIC de Referencia: 08 Marzo 2012.

- *Modificación Relevante n° 3 de fecha 09 Julio de 2012*: modificación de procedimientos del Ensayo Clínico: Protocolo versión 4 del 09 Julio 2012, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 3 del 09 Julio de 2012, CRD versión 2 del 09 Julio de 2012 y Cuaderno de Datos del Evaluador versión 4 del 09 Julio de 2012. Dictamen favorable del CEIC de Referencia: 04 Octubre 2012.

- *Modificación Relevante n° 4 de 01 Julio 2013*: modificación del Protocolo por cambio del tamaño muestral: Protocolo versión 6 de 17 Jun 2013, Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, versión 4 del 17 de Junio de 2013 y ampliación de los centros participantes en el Ensayo: se incorpora el Hospital Universitario de La Paz, Madrid. Dictamen Favorable del CEIC de Referencia: 25 Julio 2013.

- *Modificación Relevante n°5 del 05 Diciembre 2013*: modificación al Protocolo (Protocolo, versión 7 de fecha 11 Noviembre de 2013) con la finalidad de aclarar algunas dudas que han surgido en relación al Tratamiento concomitante de los Sujetos durante su participación en el estudio. Corrección de la tabla que recoge la secuencia de procedimientos y pruebas complementarias que se realizarían durante el estudio por haber detectado inconsistencias/errores en ella. Dictamen Favorable del CEIC de Referencia: 09 Enero 2014.

5.15.2 Enmiendas no relevantes al protocolo

- *Modificación no Relevante n°1*, Protocolo versión 5 del 10 de Noviembre de 2012: notificación de cambio de delegación de tareas en el Ensayo; debido a la decisión de disolución de CAIBER en Mayo 2012, el Promotor se responsabiliza de las tareas de Farmacovigilancia y Monitorización de acuerdo a la legislación vigente en materia de Ensayos Clínicos y que previamente habían sido delegadas al Consorcio. Dictamen del CEIC con aprobación de la notificación administrativa emitido el 08 Enero 2013.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados obtenidos en el estudio.

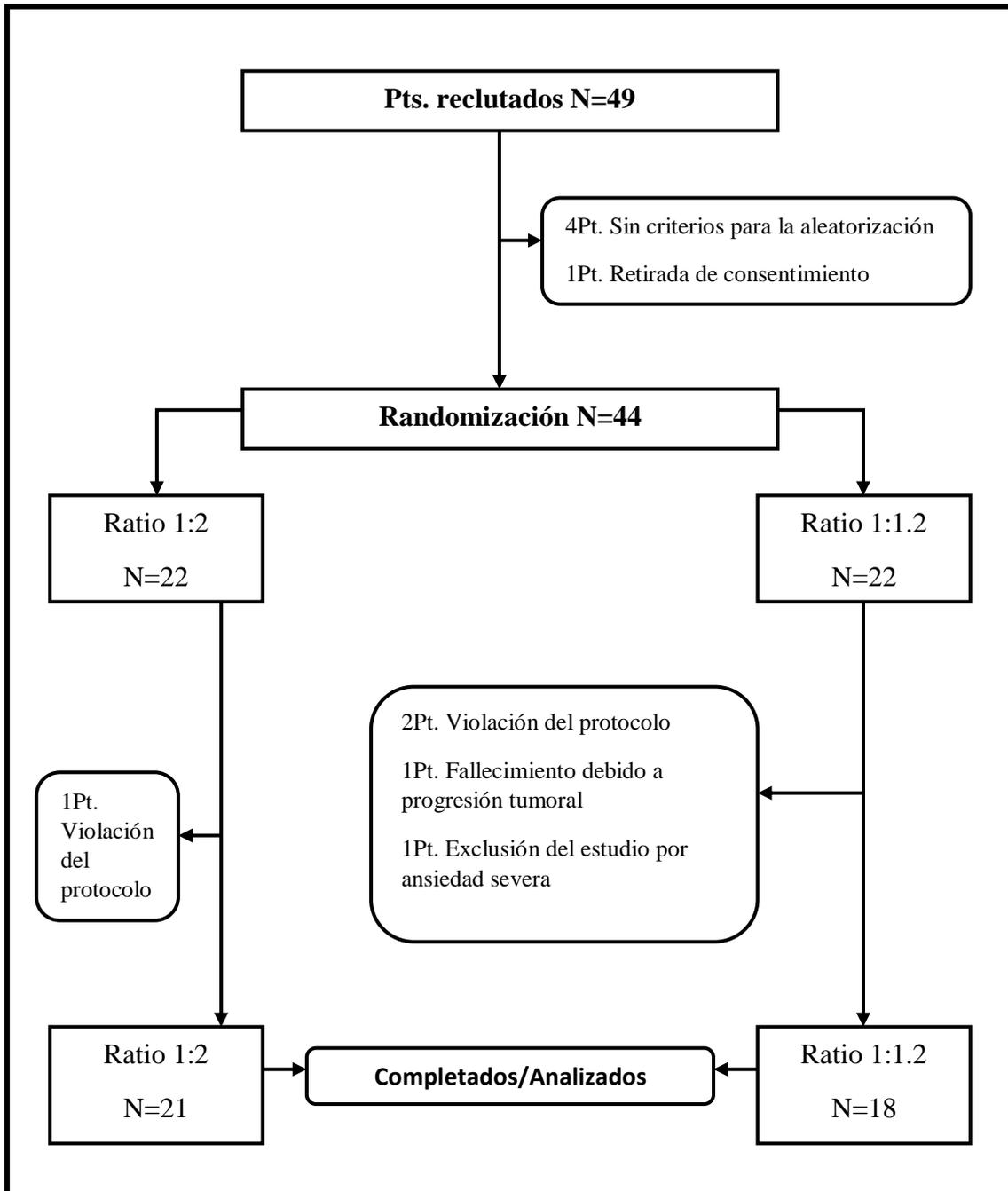
6.1 Características generales

Del 4 de Agosto de 2011 al 5 de Junio de 2015 un total de 685 pts. precisaron MTD-P para el control de su dolor en las 3 unidades donde se realizó el estudio. 49 pts. cumplieron los criterios y aceptaron participar. 3 pts. rechazaron participar en el estudio. El resto no cumplieron las condiciones para participar en el estudio. De los 49 pts. incluidos, 44 fueron aleatorizados, 22 (50%) por cada rama (Figura 4). 4 pts. no superaron la fase de *screening* por no cumplir los criterios para su aleatorización y uno retiró el consentimiento una vez admitido en el estudio.

Tras la aleatorización, 4 sujetos de la ratio 1:1.2 fueron excluidos del estudio: 2 por violación del protocolo (en uno se administró de forma puntual medicación no permitida con buen control del dolor durante la fase de evaluación y sin toxicidad y un paciente tomó por cuenta propia benzodiazepinas no prescritas que le provocaron somnolencia marcada y mioclonias que desaparecieron en unas horas), uno por fallecimiento por progresión de la enfermedad y uno por ansiedad severa relacionada con la participación en el estudio que interfería en la correcta valoración y que desapareció tras la retirada del sujeto del estudio. En la ratio 1:2, un paciente se excluyó

del estudio por violación del protocolo, por uso de medicación no permitida, con buen control del dolor y sin toxicidad.

Figura 4. Distribución de los pacientes del estudio.



Abreviaturas: Pt./Pts.=Paciente/Pts..

De los pts. reclutados 35 eran hombres (71.42%) con una edad media de 64.79 ± 10.29 años.

NOTA: A partir de este punto, los datos referidos a las características generales de los pts. en el momento de su inclusión en el estudio están sobre una población de 48 pts., dado que un paciente retiró su consentimiento antes de comenzar el estudio.

Dentro de los diferentes diagnósticos de enfermedad neoplásica había una distribución repartida por múltiples tipologías diferentes donde destacaban las neoplasias de páncreas 7 pts. (14.58%), pulmón 7 pts. (14.58%) y próstata 5pts. (10.41%).

La mayoría de los pts. presentaban un buen estado funcional (30 pts., 62.5%) con un PPS superior o igual a 70.

Dentro de los antecedentes patológicos relevantes, 11pts. (22.91%) tenían antecedentes psiquiátricos, 11pts. (22.91%) presentaban un cuestionario CAGE positivo y 7 pts. (14.28%) referían patologías del tracto digestivo superior no relacionadas con la patología tumoral.

Teniendo en cuenta los factores pronósticos de respuesta al dolor, 37pts. (77.1%) presentaban un dolor neuropático con o sin combinación con dolor nociceptivo mientras que 11pts. (22.9%) presentaban cualquier combinación de dolor visceral y óseo o partes blandas. 45 pts. (93.75%) tenían dolor incidental presente, 27pts. (56.25%) malestar emocional, 13pts. (27.08%) conducta adictiva y 4pts. (8.33%) tenían un fallo cognitivo parcial que no interfería en la participación del estudio.

A nivel pronóstico vital, la mayoría de los pts. estaban dentro del grupo de riesgo A según la escala pronóstica de supervivencia PapScore (35pts., 72.91%) y tan sólo 1pt. (2.08%) estaba dentro del grupo C.

Dentro de las características de los pts. se observa que corresponden a muestras prácticamente homogéneas entre sí, excepto en lo referente a la distribución de hombres y mujeres (la ratio 1:1.2 tiene un número superior de hombres que en la ratio 1:2). Sin embargo, en el análisis multivariante se observa que las diferencias existentes no tienen relación con los resultados finales como veremos más adelante.

En las siguientes tablas se muestran las características de la población reclutada, la población por protocolo y la población de seguridad.

Tabla 6. Características generales de los pacientes según las diferentes poblaciones del estudio (I).

Características	Población reclutada (n=49*)	Población por protocolo			p-value	Población de seguridad			p-value
		Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Sexo (Varón), n(%)	35 (71.4%)	16 (88.9%)	12 (57.1%)	28 (71.8%)	<i>p=0.0375</i>	19 (86.45%)	13 (59.1%)	32 (72.7%)	<i>p=0.0883</i>
Edad media ± DE (años)	64.77±10.29	67.90±10.65	63.47±9.88	65.52±10.35	<i>p=0.1019</i>	67.06±10.66	62.78±10.17	64.92±10.52	<i>p=0.1052</i>
Mediana (P25,P75)	66.88 (57.49,71.52)	70.30 (61.67, 76.68)	64.88 (58.96, 69.80)	67.21 (58.96, 71.72)		69.90 (57.17, 76.02)	64.06 (58.55, 69.80)	67.13 (56.36, 71.55)	
Tipo de neoplasia, n(%)									
<i>Páncreas</i>	7 (14.5%)	3 (16.7%)	3 (14.3%)	6 (15.4%)	**	4 (18.2%)	3 (13.6%)	7 (15.9%)	**
<i>Pulmón</i>	7 (14.5%)	2 (11.1%)	4 (19.0%)	6 (15.4%)		3 (13.6%)	4 (18.2%)	7 (15.9%)	
<i>Próstata</i>	5 (10.4%)	4 (22.2%)	0 (0.0%)	4 (10.3%)		4 (18.2%)	0 (0.0%)	4 (9.1%)	
<i>Colon</i>	3 (6.2%)	0 (0.0%)	3 (14.3%)	3 (7.7%)		0 (0.0%)	3 (13.6%)	3 (6.8%)	
<i>Ano-rectal</i>	3 (6.2%)	1 (5.6%)	2 (9.5%)	3 (7.7%)		1 (4.5%)	2 (9.1%)	3 (6.8%)	
<i>Mieloma múltiple</i>	3 (6.2%)	3 (16.7%)	0 (0.0%)	3 (7.7%)		3 (13.6%)	0 (0.0%)	3 (6.8%)	
<i>Hipofaringe</i>	2 (4.1%)	1 (5.6%)	1 (4.8%)	2 (5.1%)		1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (4.5%)	
<i>Esófago</i>	2 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (5.1%)		0 (0.0%)	2 (9.1%)	2 (4.5%)	
<i>Vejiga</i>	2 (4.1%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (5.1%)		0 (0.0%)	2 (9.1%)	2 (4.5%)	
<i>Otras neoplasias</i>	14 (29.1%)	4 (22.2%)	4 (19.0%)	8 (20.5%)		6 (27.2%)	5 (22.7%)	11 (25.0%)	
Palliative Performance Status, n(%)									
<i>30</i>	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.6%)		0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (2.3%)	
<i>50</i>	5 (10.4)	2 (11.1%)	2 (9.5%)	4 (10.3%)		2 (9.1%)	3 (13.6%)	5 (11.4%)	
<i>60</i>	12 (25%)	2 (11.1%)	7 (33.3%)	9 (23.1%)		3 (13.6%)	7 (31.8%)	10 (22.7%)	
<i>70</i>	12 (25%)	4 (22.2%)	6 (28.6%)	10 (25.6%)		5 (22.7%)	6 (27.3%)	11 (25.0%)	
<i>80</i>	3 (6.2%)	2 (11.1%)	1 (4.8%)	3 (7.7%)		2 (9.1%)	1 (4.5%)	3 (6.8%)	
<i>90</i>	4 (8.3%)	2 (11.1%)	2 (9.5%)	4 (10.3%)		2 (9.1%)	2 (9.1%)	4 (9.1%)	
<i>100</i>	11 (22.9)	6 (33.3%)	2 (9.5%)	8 (20.5%)		8 (36.4%)	2 (9.1%)	10 (22.7%)	
Mediana (P25, P75)	70.0 (60.0, 90.0)	80.0 (70.0, 100.0)	70.0 (60.0, 70.0)	70 (60.0, 90.0)	<i>p=0.0562</i>	80.0 (70.0, 100.0)	65.0 (60.0, 70.0)	70.0 (60.0, 90.0)	<i>p=0.0263</i>

Abreviaturas: DE=desviación estándar. NOTA: A partir de este punto, los datos referidos a las características generales de los pts. en el momento de su inclusión en el estudio están sobre una población de 48 pts., dado que un paciente retiró su consentimiento antes de comenzar el estudio.

****Dados los múltiples tipos tumorales presentes en el estudio se consideró irrelevante el análisis de diferencias entre los grupos de estudio.**

Tabla 7. Características generales de los pacientes según las diferentes poblaciones del estudio (II).

Características	Población reclutada (n=49*)	Población por protocolo			<i>p-value</i>	Población de seguridad			<i>p-value</i>
		Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Ants. psiquiátricos, n(%)									
<i>Sí</i>	11 (22.9%)	4 (22.2%)	4 (19.0%)	8 (20.5%)	<i>p=1.0000</i>	6 (27.3%)	4 (18.2%)	10 (22.7%)	<i>p=0.7205</i>
<i>No</i>	37 (77.1%)	14 (77.8%)	17 (81.0%)	31 (79.5%)		16 (72.7%)	18 (81.8%)	34 (77.3%)	
Ants. enolismo, n(%)									
<i>Sí</i>	11 (22.9%)	4 (22.2%)	5 (23.8%)	9 (23.1%)	<i>p=1.0000</i>	4 (18.2%)	5 (22.7%)	9 (20.5%)	<i>p=1.0000</i>
<i>No</i>	37 (77.1%)	14 (77.8%)	16 (76.2%)	30 (76.9%)		18 (81.8%)	17 (77.3%)	35 (79.5%)	
Ants. patología tubo digestivo no relacionadas proceso oncológico, n(%)									
<i>Sí</i>	7 (14.6%)	2 (11.1%)	3 (14.3%)	5 (12.8%)	<i>p=1.0000</i>	2 (9.1%)	3 (13.6%)	5 (11.4%)	<i>p=1.0000</i>
<i>No</i>	41 (84.4%)	16 (88.9%)	18 (85.7%)	34 (87.2%)		20 (90.9%)	19 (86.4%)	39 (88.6%)	

Abreviaturas: Ants.=Antecedentes.

Tabla 8. Características generales de los pacientes según las diferentes poblaciones del estudio (III).

Características	Población reclutada (n=49*)	Población por protocolo			<i>p-value</i>	Población de seguridad			<i>p-value</i>
		Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Factores pronóstico dolor (ECS-CP)									
▪ Mecanismo del dolor, n(%)									
Nc = Dolor nociceptivo.	11 (22.9%)	5 (27.8%)	8 (38.1%)	13 (33.3%)	<i>p=0.7342</i>	6 (27.3%)	4 (18.2%)	10 (22.7%)	<i>p=0.7205</i>
Ne = Dolor neuropático o mixto.	37 (77.1%)	13 (72.2%)	13 (61.9%)	26 (66.7%)		16 (72.7%)	18 (81.8%)	34 (77.3%)	
▪ Dolor incidental, n(%)									
I0 = No dolor incidental.	3 (6.2%)	1 (5.6%)	1 (4.8%)	2 (5.1%)	<i>p=1.0000</i>	2 (9.1%)	1 (4.5%)	3 (6.8%)	<i>p=1.0000</i>
Ii = Dolor incidental presente.	45 (93.8%)	17 (94.4%)	20 (95.2%)	37 (94.9%)		20 (90.9%)	21 (95.5%)	41 (93.2%)	
▪ Malestar emocional, n(%)									
P0 = No malestar emocional.	20 (41.7%)	9 (50.0%)	9 (42.9%)	18 (46.2%)	<i>p=1.0000</i>	9 (40.9%)	9 (40.9%)	18 (40.9%)	<i>p=1.0000</i>
Pp = Malestar emocional presente.	27 (56.2%)	9 (50.0%)	11 (52.4%)	20 (51.3%)		13 (59.1%)	12 (54.5%)	25 (56.8%)	
Px= Información insuficiente.	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (4.8%)	1 (2.6%)		0 (0.0%)	1 (4.5%)	1 (2.3%)	
▪ Conducta adictiva, n(%)									
I0 = No conducta adictiva.	35 (72.9%)	12 (66.7%)	15 (71.4%)	27 (69.2%)	<i>p=1.0000</i>	15 (68.2%)	16 (72.7%)	31 (70.5%)	<i>p=1.0000</i>
Ii = Conducta adictiva presente.	13 (27.1%)	6 (33.3%)	6 (28.6%)	12 (30.8%)		7 (31.8%)	6 (27.3%)	13 (29.5%)	
▪ Fallo cognitivo, n(%)									
C0 = No fallo cognitivo.	44 (91.7%)	18 (100%)	19 (90.5%)	37 (94.9%)	<i>p=0.4899</i>	21 (95.5%)	20 (90.9%)	41 (93.2%)	<i>p=1.0000</i>
Ci = Fallo cognitivo parcial	4 (8.3%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (5.1%)		1 (4.5%)	2 (9.1%)	3 (6.8%)	
PapScore, n(%)									
Gr. A	35 (72.9%)	10 (58.8%)	17 (81.0%)	27 (71.1%)	<i>p=0.1667</i>	13 (61.9%)	18 (81.8%)	31 (72.1%)	<i>p=0.2270</i>
Gr. B	11 (22.9%)	7 (41.2%)	11 (22.9%)	11 (22.9%)		7 (33.3%)	4 (18.2%)	11 (25.6%)	
Gr. C	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (2.1%)		1 (4.8%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	
Pérdidos	1 (2.1%)	1 (5.5%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)		1 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	

Tras la aleatorización se realizó una analítica general y un ECG, así como al final del periodo de evaluación. Tanto analíticamente como a nivel electrocardiográfico las muestras eran similares. Tablas 9.1 y 9.2. Destaca la diferencia en el parámetro de la hemoglobina (97 ± 17.57 g/L vs 111 ± 19.96 g/L, ratios 1:2 y 1:1.2 respectivamente, $p=0.031$) que como veremos posteriormente no tiene relación con los resultados finales.

Tabla 9.1. Parámetros analíticos según las diferentes poblaciones del estudio (I).

	Población por protocolo (n) Media ± DE Mediana (P25, P75)				Población de seguridad (n) Media ± DE Mediana (P25, P75)			
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	<i>p-value</i>	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	<i>p-value</i>
Creatinina (µmol/L)	(18) 79.8 ± 42.7 73.00 (59.00, 78.68)	(21) 62.9 ± 24.2 63.65 (45.00, 73.00)	(39) 70.8 ± 30.6 65.00 (50.00, 77.00)	0.1134	(22) 88.63 ± 56.56 73.19 (61.88, 90.00)	(22) 62.17 ± 23.89 63.32 (45.00, 73.00)	(44) 75.40 ± 44.95 66.00 (51.00, 78.23)	0.0318
Urea (mmol/L)	(18) 7.5 ± 2.2 7.25 (6.20, 9.00)	(21) 6.3 ± 2.4 5.60 (4.70, 8.80)	(39) 6.8 ± 2.4 6.97 (5.00, 8.80)	0.1196	(22) 7.82 ± 2.59 7.55 (6.20, 9.13)	(22) 6.25 ± 2.40 5.70 (4.70, 8.80)	(44) 7.04 ± 2.59 7.04 (5.12, 8.90)	0.0485
ALT (µkat/L)	(17) 0.41 ± 0.33 0.33 (0.23, 0.41)	(21) 0.36 ± 0.21 0.32 (0.22, 0.45)	(38) 0.39 ± 0.27 0.32 (0.22, 0.45)	0.9418	(21) 0.40 ± 0.32 0.28 (0.23, 0.41)	(22) 0.36 ± 0.21 0.32 (0.22, 0.45)	(43) 0.38 ± 0.26 0.32 (0.22, 0.45)	0.9422
AST (µkat/L)	(16) 0.34 ± 0.21 0.28 (0.22, 0.36)	(21) 0.33 ± 0.14 0.29 (0.23, 0.37)	(37) 0.33 ± 0.17 0.29 (0.22, 0.37)	0.7036	(20) 0.34 ± 0.23 0.26 (0.21, 0.36)	(22) 0.32 ± 0.14 0.29 (0.22, 0.37)	(42) 0.33 ± 0.19 0.28 (0.22, 0.37)	0.7261
GGT (µkat/L)	(17) 1.89 ± 2.31 1.10 (0.62, 1.53)	(20) 2.34 ± 1.92 1.71 (1.07, 3.32)	(37) 2.13 ± 2.09 1.30 (0.69, 2.59)	0.1085	(21) 2.05 ± 2.46 1.10 (0.62, 2.07)	(21) 2.28 ± 1.88 1.67 (1.10, 3.25)	(42) 2.17 ± 2.17 1.26 (0.69, 2.59)	0.1235
Fosfatasa alcalina (µkat/L)	(15) 2.37 ± 3.20 1.50 (1.10, 1.58)	(20) 2.65 ± 2.20 1.67 (1.25, 3.57)	(35) 2.53 ± 2.64 1.50 (1.15, 2.64)	0.5972	(19) 2.30 ± 2.90 1.50 (1.07, 1.92)	(21) 2.55 ± 2.20 1.43 (1.20, 3.33)	(40) 2.43 ± 2.52 1.50 (1.09, 2.56)	0.7367
Bilirrubina total (µmol/L)	(16) 4.89 ± 1.89 5.00 (3.00, 6.00)	(21) 6.62 ± 4.00 5.81 (3.59, 8.00)	(37) 5.87 ± 3.34 5.00 (3.00, 7.00)	0.2491	(20) 5.04 ± 2.13 5.00 (3.00, 6.50)	(22) 6.46 ± 3.98 5.41 (3.00, 8.00)	(42) 5.78 ± 3.28 5.00 (3.00, 7.00)	0.3740
Albúmina (g/L)	(16) 31.01 ± 8.79 35.00 (29.00, 36.00)	(20) 50.00 ± 59.84 31.50 (27.50, 40.00)	(36) 41.56 ± 45.48 32.50 (28.00, 37.00)	0.9747	(20) 31.66 ± 8.18 35.00 (29.00, 36.50)	(21) 49.38 ± 58.40 32.00 (28.00, 40.00)	(41) 40.73 ± 42.63 34.00 (28.00, 37.00)	0.9379
Calcio iónico (mmol/L)	(18) 2.21 ± 0.18 2.20 (2.12, 2.26)	(21) 2.14 ± 0.24 2.12 (2.05, 2.21)	(39) 2.17 ± 0.21 2.15 (2.10, 2.23)	0.1074	(21) 2.22 ± 0.18 2.20 (2.12, 2.27)	(22) 2.13 ± 0.23 2.12 (2.05, 2.21)	(43) 2.17 ± 0.21 2.15 (2.07, 2.25)	0.0665
Na ⁺ (mmol/L)	(18) 139.26 ± 2.96 140.00 (138.00, 141.00)	(21) 138.28 ± 4.39 139.00 (134.00, 141.00)	(39) 138.73 ± 3.78 140.00 (136.00, 141.00)	0.5941	(22) 139.12 ± 3.39 140.00 (137.60, 141.30)	(22) 138.22 ± 4.29 139.00 (134.00, 141.00)	(44) 138.67 ± 3.85 139.70 (136.00, 141.15)	0.5057

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; GGT= gamma glutamil transpeptidasa; Na⁺=ión sodio.

Tabla 9.2. Parámetros analíticos según las diferentes poblaciones del estudio (II).

	Población por protocolo				Población de seguridad			
	(n) Media ± DE		TOTAL	<i>p-value</i>	(n) Media ± DE		TOTAL	<i>p-value</i>
	Mediana (P25, P75)				Mediana (P25, P75)			
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	(n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	(n=44)	
K⁺ (mmol/L)	(17) 4.23 ± 0.45 4.22 (3.79, 4.53)	(21) 4.26 ± 0.49 4.20 (4.00, 4.63)	(38) 4.25 ± 0.47 4.22 (3.82, 4.59)	0.8956	(21) 4.36 ± 0.55 4.40 (3.82, 4.59)	(22) 4.24 ± 0.48 4.14 (3.93, 4.63)	(43) 4.30 ± 0.51 4.23 (3.91, 4.63)	0.5629
Glucosa (mmol/L)	(18) 4.99 ± 1.19 4.75 (4.20)	(21) 5.42 ± 4.79 4.50 (4.00, 4.90)	(39) 5.22 ± 3.57 4.55 (4.00, 5.11)	0.2025	(22) 4.89 ± 1.12 4.75 (4.11, 5.11)	(22) 5.38 ± 4.68 4.45 (4.00, 4.90)	(44) 5.13 ± 3.37 4.55 (4.00, 5.10)	0.2561
Hematocrito (fr.vol.)	(18) 3.62 ± 0.58 3.50 (3.27, 3.80)	(21) 3.39 ± 0.81 3.03 (2.87, 4.30)	(39) 3.49 ± 0.71 3.48 (2.94, 4.09)	0.2493	(22) 3.70 ± 0.72 3.50 (3.27, 3.839)	(22) 3.44 ± 0.82 3.22 (2.87, 4.30)	(44) 3.57 ± 0.77 3.50 (2.96, 4.20)	0.2513
Hemoglobina (g/L)	(18) 110.11 ± 17.96 111.00 (98.00, 118.00)	(21) 97.29 ± 24.2 97.00 (85.00, 108.00)	(39) 103.21 ± 18.68 105.00 (90.00, 113.00)	0.0386	(22) 111.45 ± 17.74 112.00 (98.00, 119.00)	(22) 98.73 ± 18.44 97.00 (85.00, 111.00)	(44) 105.09 ± 19.00 106.00 (93.50, 116.00)	0.0327
Plaquetas (x10E9/L)	(18) 252.22 ± 77.45 258.00 (189.00, 288.00)	(21) 226.71 ± 118.24 211.00 (154.00, 274.00)	(39) 238.49 ± 101.03 216.00 (164.00, 288.00)	0.1755	(22) 251.64 ± 72.12 258.00 (191.00, 288.00)	(22) 223.09 ± 116.63 195.00 (149.00, 274.00)	(44) 237.36 ± 96.91 221.50 (167.00, 284.00)	0.0916
Leucocitos totales (x10E9/L)	(18) 8.50 ± 3.63 8.39 (6.00, 10.40)	(21) 9.42 ± 4.63 8.10 (6.30, 9.60)	(39) 8.99 ± 4.17 8.10 (6.10, 10.40)	0.7058	(22) 8.96 ± 4.66 8.39 (5.90, 10.40)	(22) 9.18 ± 4.65 7.71 (6.20, 9.60)	(44) 9.07 ± 4.60 8.04 (5.95, 10.22)	0.8702
Linfocitos %	(18) 15.41 ± 7.97 13.50 (9.00, 18.70)	(21) 17.70 ± 9.71 16.70 (8.80, 22.60)	(39) 16.62 ± 8.88 16.15 (9.00, 22.40)	0.5240	(22) 16.35 ± 8.006 14.50 (9.10, 24.60)	(21) 17.98 ± 9.54 16.70 (10.60, 22.80)	(43) 17.14 ± 8.75 16.50 (9.10, 23.20)	0.7263
TP (seg)	(16) 1.79 ± 2.78 1.11 (0.98, 1.23)	(20) 2.25 ± 3.48 1.10 (1.04, 1.31)	(36) 2.05 ± 3.15 1.10 (1.02, 1.27)	0.5701	(19) 1.66 ± 2.56 1.07 (0.96, 1.21)	(21) 2.19 ± 3.40 1.09 (1.03, 1.31)	(40) 1.94 ± 3.01 1.09 (0.99, 1.23)	0.2566
TTPa (seg)	(16) 8.10 ± 13.07 0.95 (0.85, 12.83)	(18) 4.98 ± 9.45 0.89 (0.82, 1.07)	(34) 6.45 ± 11.23 0.90 (0.83, 1.07)	0.4527	(19) 6.96 ± 12.24 0.92 (0.83, 1.06)	(19) 4.76 ± 9.24 0.89 (0.82, 1.07)	(38) 5.86 ± 10.75 0.90 (0.83, 1.06)	0.4786
QTc (mseg)	(16) 393.87 ± 44.24 382.53 (372.08, 403.49)	(19) 397.82 ± 38.63 398.00 (367.07, 419.55)	(35) 396.01 ± 40.71 390.25 (371.16, 413.75)	0.4419	(20) 298.56 ± 40.70 393.06 (375.20, 421.42)	(20) 397.10 ± 37.74 394.12 (373.53, 416.65)	(40) 397.83 ± 38.75 393.06 (375.20, 419.44)	0.9251

Abreviaturas: K⁺=ión potasio; TP=tiempo de protrombina; TTPa= tiempo de trombolastina parcial activada; seg=segundos.

6.2 Metadona y medicación analgésica de rescate

En la mayoría de los pts. que participaron en el estudio se utilizó MTD-IV (31pts., 79.5%) para el control del dolor. Dado el pequeño número de pts. con MTD-SC en cada grupo (4pts.) no se ha podido evaluar si la administración por las dos diferentes vías de administración parenteral tenía algún efecto en el resultado final.

Las dosis de metadona empleadas para el control del dolor antes de la randomización fueron similares en ambos grupos ($p=1.0000$). En la tabla 11 se muestra cómo la aplicación de una ratio diferente provocó un cambio en la dosis administrada de MTD-O que condujo a la diferencia entre grupos. Así mismo, los ajustes realizados por el equipo médico en función de la toxicidad aparecida dieron lugar a dosis diferentes en los distintos periodos de evaluación. Tablas 10-12.

Los opioides para el dolor episódico más utilizados fueron la morfina y el fentanilo en 13 pts. (33,3%) cada uno y la vía de administración más empleada la endovenosa. En las tablas 13-16 se observa la distribución de los fármacos empleados.

Tabla 10. Vías de administración parenteral de la metadona.

	Población por protocolo n (%)				Población de seguridad n (%)			
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	<i>p-value</i>	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	<i>p-value</i>
Metadona intravenosa	14 (77.8%)	17 (81.0%)	31 (79.5%)	1.0000	17 (77.3%)	18 (81.8%)	35 (79.5%)	1.0000
Metadona subcutánea	4 (22.2%)	4 (19.0%)	8 (20.5%)		5 (22.7%)	4 (18.2%)	99 (20.5%)	

Tabla 11. Dosis de metadona empleadas durante el estudio.

	Dosis de metadona Población por protocolo				Dosis de metadona Población de seguridad			
	Media (mg/d) ± DE Mediada (P25, P75)			<i>p-value</i>	Media (mg/d) ± DE Mediana (P25, P75)			<i>p-value</i>
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Día -1	23.33 ± 9.43 23 (15.00, 30.00)	24.57 ± 13.49 20.00 (14.00, 30.00)	24.00 ± 11.66 21.00 (15.00, 30.00)	1.0000	23.73 ± 10.00 25.00 (15.00, 30.00)	24.41 ± 13.18 20.50 (14.00, 30.00)	24.07 ± 11.57 21.50 (15.00, 30.00)	0.9069
Día 0 (Cambio v. administración)	27.83 ± 11.31 27.00 (18.00, 36.00)	48.71 ± 27.26 39.00 (27.00, 60.00)	39.08 ± 23.66 33.00 (24.00, 45.00)	0.0106	28.36 ± 11.95 30.00 (18.00, 36.00)	48.41 ± 26.65 40.50 (27.00, 60.00)	38.39 ± 22.79 33.00 (24.00, 45.00)	0.0083
Día +1	27.83 ± 11.31 27.00 (18.00, 36.00)	48.71 ± 27.26 39.00 (27.00, 60.00)	39.08 ± 23.66 33.00 (24.00, 45.00)	0.0106	28.00 ± 12.12 30.00 (18.00, 36.00)	48.41 ± 26.65 40.50 (27.00, 60.00)	38.44 ± 23.06 33.00 (24.00, 45.00)	0.0079
Día +2	27.83 ± 11.31 27.00 (18.00, 36.00)	44.00 ± 26.00 39.00 (27.00, 60.00)	36.54 ± 21.90 33.00 (18.00, 45.00)	0.0471	28.00 ± 12.12 30.00 (18.00, 36.00)	43.91 ± 25.38 39.00 (24.00, 60.00)	36.14 ± 21.37 33.00 (18.00, 45.00)	0.0357
Día +3	27.83 ± 11.31 27.00 (18.00, 36.00)	43.43 ± 26.39 39.00 (27.00, 60.00)	36.23 ± 22.04 33.00 (18.00, 45.00)	0.0619	28.00 ± 12.12 30.00 (18.00, 36.00)	43.36 ± 25.75 39.00 (24.00, 60.00)	35.86 ± 21.49 33.00 (18.00, 45.00)	0.0482
Día +7	-	16.50 ± 2.12 16.50 (15.00, 18.00)	16.50 ± 2.12 16.50 (15.00, 18.00)	NA	-	16.50 ± 2.12 16.50 (15.00, 18.00)	16.50 ± 2.12 16.50 (15.00, 18.00)	NA

Abreviaturas: v.= vía de; mg/d=miligramos por día; DE=desviación estándar

Tabla 12. Comparativa entre las dosis medias de metadona para cada periodo de valoración.

Ratio	Día	Día	Población por Protocolo	Población de Seguridad
			<i>p-value</i>	<i>p-value</i>
1:1.2	-1	1	<0.001	<0.001
		2	0.002	0.002
		3	0.00.7	0.00.7
	1	2	0.974	0.974
		3	0.969	0.969
		2	0.983	0.983
1:2	-1	1	<0.001	<0.001
		2	<0.001	<0.001
		3	<0.001	<0.001
	1	2	0.027	0.027
		3	0.025	0.025
		2	0.484	0.484

Tabla 13. Fármacos de rescate por grupo y población de análisis durante el periodo de *screening*.

Fármaco de rescate	Población por protocolo n (%)			Población de seguridad n (%)		
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)
	Fentanilo	6 (33.33%)	7 (33.33)	13 (33.33%)	7 (31.81%)	8 (36.36%)
Metadona	6 (33.33%)	5 (23.80)	11 (28.20)	6 (27.27%)	5 (22.72%)	11 (25.00%)
Morfina	4 (22.22%)	9 (42.85)	13 (33.33%)	7 (31.81%)	9 (40.90%)	16 (36.36%)
Oxicodona	2 (11.12%)	0 (0.0%)	2 (5.12)	2 (9.09%)	0 (0.0%)	2 (4.54%)

Tabla 14. Fármacos de rescate por grupo y población de análisis durante el periodo de evaluación.

Fármaco de rescate	Población por protocolo n (%)			Población de seguridad n (%)		
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)
	Fentanilo	6 (33.33%)	7 (33.33)	13 (33.33%)	6 (27.27%)	8 (36.36%)
Metadona	6 (33.33%)	5 (23.80)	11 (28.20)	7 (31.81%)	5 (22.72%)	12 (27.27%)
Morfina	4 (22.22%)	9 (42.85)	13 (33.33%)	6 (27.27%)	9 (40.90%)	15 (33.09%)
Oxicodona	2 (11.12%)	0 (0.0%)	2 (5.12)	2 (9.09%)	0 (0.0%)	2 (4.54%)

Tabla 15. Vía de administración de los fármacos de rescate durante el periodo de *screening*.

Vía de administración	Población por protocolo n (%)			Población de seguridad n (%)		
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)
Endovenosa	14 (33.33%)	7 (33.33)	13 (33.33%)	17 (77.3%)	8 (36.36%)	14 (31.81%)
Oral/transmucosa	1 (33.33%)	5 (23.80)	11 (28.20)	1 (4.5%)	5 (22.72%)	12 (27.27%)
Subcutánea	3 (22.22%)	9 (42.85)	13 (33.33%)	4 (18.2%)	9 (40.90%)	15 (33.09%)

Tabla 16. Vía de administración de los fármacos de rescate durante el periodo de evaluación.

Vía de administración	Población por protocolo n (%)			Población de seguridad n (%)		
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)
Endovenosa	14 (33.33%)	7 (33.33)	13 (33.33%)	17 (27.27%)	8 (36.36%)	14 (31.81%)
Oral/transmucosa	1 (33.33%)	5 (23.80)	11 (28.20)	1 (31.81%)	5 (22.72%)	12 (27.27%)
Subcutánea	3 (22.22%)	9 (42.85)	13 (33.33%)	4 (27.27%)	9 (40.90%)	15 (33.09%)

6.3 Fármacos analgésicos y co-analgésicos

Durante el periodo de estudio estaba prohibida la modificación tanto de dosis como de vía de administración de fármacos analgésicos y co-analgésicos, excepto en aquellas circunstancias en las que lo requiriera el paciente. Debido a esta situación, los datos aquí presentados corresponden a la población de seguridad.

En los pts. aleatorizados, se emplearon un total de 47 fármacos analgésicos o co-analgésicos junto con metadona. Por grupos farmacológicos, los más utilizados fueron los corticoides (41pts., 93.18%), analgésicos de primer escalón (35pts., 79.54%), los neurolepticos (24pts., 54.54%), los antiepilépticos (22pts., 50%) y las benzodiacepinas (22pts., 50%).

En las tablas siguientes se describen los grupos farmacológicos y fármacos más empleados.

Tabla 17. Listado de grupos farmacológicos de analgésicos y co-analgésicos más utilizados durante el estudio.

Fármaco	Población de seguridad n (%)		
	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)
Corticoides	19 (86.36%)	22 (100%)	41 (93.18%)
Analgésico 1er escalón	19 (86.36%)	16 (72.72%)	35 (79.54%)
Neurolépticos	10 (45.45%)	14 (63.63%)	24 (54.54%)
Antiepilépticos	11 (50%)	11 (50%)	22 (50%)
Benzodiazepinas	11 (50%)	11 (50%)	22 (50%)
Antidepresivos	7 (31.81%)	6 (27.27%)	13 (29.54%)
Antieméticos	5 (22.72%)	4 (18.18%)	9 (20.54%)

Tabla 18. Listado de los 10 fármacos analgésicos y co-analgésicos más utilizados durante el estudio.

Fármaco	Población de seguridad n (%)		TOTAL (n=44)
	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	
Dexametasona	18 (81.81%)	20 (90.90%)	38 (86.36%)
Metamizol magnésico	12 (54.54%)	13 (50.09%)	25 (56.81%)
Haloperidol	3 (16.63%)	11 (50%)	14 (31.81%)
Pregabalina	7 (31.81%)	5 (22.72%)	12 (27.27%)
Gabapentina	3 (13.63%)	5 (22.72%)	8 (18.18%)
Lorazepam	2 (9.09%)	4 (18.18%)	6 (13.63%)
Levomepromacina	4 (18.18%)	1 (4.54%)	5 (11.36%)
Alprazolam	3 (16.63%)	2 (9.09%)	5 (11.36%)
Metoclopramida	3 (16.63%)	2 (9.09%)	5 (11.36%)
Amitriptilina	2 (9.09%)	0 (0.0%)	2 (4.54%)

6.4 Control del dolor

La intensidad media del dolor promedio de los pts. durante la fase de *screening* fue de 1.39 ± 1.16 puntos en una ENV de 0-10, siendo por grupos la intensidad media de 1.14 ± 1.16 y 1.60 ± 1.39 puntos, ratios 1:1.2 y 1:2 respectivamente ($p=0.4429$).

En cuanto a los parámetros de dolor máximo, mínimo, promedio y actual tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos.

El número medio de dosis extras para el dolor episódico durante la fase de *screening* fue de menos de una dosis extra al día (0.50 ± 0.79 dosis extras/d). En este apartado tampoco se observaron diferencias entre los grupos de estudio: 0.47 ± 0.70 y 0.52 ± 0.87 dosis extra/d, ratios 1:1.2 y 1:2 respectivamente ($p=0.9872$).

Tras el cambio de vía de administración, durante la fase de evaluación, los pts. continuaron manteniendo un buen control del dolor. La intensidad media del dolor promedio de los pts. durante la fase de evaluación de los pts. fue de 1.03 ± 1.00 puntos, siendo por grupos la intensidad media de 1.18 ± 1.00 y 0.91 ± 1.01 puntos, ratios 1:1.2 y 1:2 respectivamente ($p=0.3400$). Así mismo, los pts. mantuvieron un número de dosis extras por debajo de uno al día 0.61 ± 0.81 dosis extras/d. Tampoco se observaron diferencias entre los grupos de estudio: 0.57 ± 0.81 y 0.63 ± 0.82 dosis extra/d, ratios 1:1.2 y 1:2 respectivamente ($p=0.9411$). Tablas 19-21.

Para la fase de evaluación se realizó un análisis de no superioridad de Hodges-Lehmann del dolor promedio entre los grupos de estudio. No se observaron diferencias entre los

grupos en cada uno de los días y con una diferencia de mediana con rangos entre 0 y 1.

Tabla 22.

Estos resultados muestran el buen control del dolor existente en cada uno de los grupos, así como un grado de control similar en el grupo 1:1.2 respecto al grupo 1:2 a pesar de administrar una dosis inferior.

Tabla 19. Control del dolor durante la fase de *screening*.

	Dolor Población por protocolo				Dolor Población de seguridad			
	Media ± DE			<i>p</i> -value	Media ± DE			<i>p</i> -value
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Dolor Máximo								
Día -2	3.33 ± 2.47 3.50 (1.00, 4.00)	3.75 ± 2.55 4.00 (2.00, 5.00)	3.55 ± 2.49 4.00 (2.00, 5.00)	0.5477	3.36 ± 2.44 3.50 (1.00, 5.00)	3.86 ± 2.54 4.00 (2.00, 5.00)	3.60 ± 2.47 4.00 (2.00, 5.00)	0.4958
Día -1	2.56 ± 2.04 2.50 (1.00, 4.00)	2.95 ± 2.48 3.00 (1.00, 4.00)	2.77 ± 2.26 3.00 (1.00, 4.00)	0.7557	2.45 ± 2.06 2.50 (0.00, 4.00)	3.05 ± 2.46 3.00 (1.00, 5.00)	2.75 ± 2.26 3.00 (1.00, 4.00)	0.4944
Dolor Mínimo								
Día -2	0.06 ± 0.24 0.00 (0.00, 0.00)	0.50 ± 0.83 0.00 (0.00, 1.00)	0.29 ± 0.65 0.00 (0.00, 0.00)	0.0563	0.23 ± 0.69 0.00 (0.00, 0.00)	0.48 ± 0.81 0.00 (0.00, 1.00)	0.35 ± 0.75 0.00 (0.00, 0.00)	0.2378
Día -1	0.22 ± 0.55 0.00 (0.00, 0.00)	0.62 ± 1.24 0.00 (0.00, 1.00)	0.44 ± 0.99 0.00 (0.00, 0.00)	0.3358	0.41 ± 0.85 0.00 (0.00, 0.00)	0.59 ± 1.22 0.00 (0.00, 1.00)	0.50 ± 1.05 0.00 (0.00, 0.00)	0.7239
Dolor Promedio								
Día -2	0.83 ± 0.86 1.00 (0.00, 2.00)	1.75 ± 1.41 1.50 (1.00, 3.00)	1.32 ± 1.25 1.00 (0.00, 2.00)	0.0449	0.95 ± 1.05 1.00 (0.00, 2.00)	1.67 ± 1.43 1.00 (1.00, 3.00)	1.30 ± 1.28 1.00 (0.00, 2.00)	0.1012
Día -1	1.33 ± 1.03 1.50 (0.00, 2.00)	1.43 ± 1.50 1.00 (0.00, 2.00)	1.38 ± 1.29 1.00 (0.00, 2.00)	0.9191	1.32 ± 1.09 1.50 (0.00, 2.00)	1.36 ± 1.50 1.00 (0.00, 2.00)	1.34 ± 1.29 1.00 (0.00, 2.00)	0.8365
Dolor Actual								
Día -2	1.00 ± 1.14 0.50 (0.00, 2.00)	1.75 ± 1.89 2.00 (0.00, 2.00)	1.39 ± 1.60 1.00 (0.00, 2.00)	0.2660	1.09 ± 1.27 0.50 (0.00, 2.00)	1.90 ± 1.97 2.00 (0.00, 2.00)	1.49 ± 1.68 1.00 (0.00, 2.00)	0.2025
Día -1	0.78 ± 1.22 0.00 (0.00, 1.00)	1.38 ± 1.69 0.00 (0.00, 2.00)	1.10 ± 1.50 0.00 (0.00, 2.00)	0.2810	0.95 ± 1.46 0.00 (0.00, 2.00)	1.32 ± 1.67 0.50 (0.00, 2.00)	1.14 ± 1.56 0.00 (0.00, 2.00)	0.4668
Dolor Promedio Fase de Screening*	1.14 ± 0.80 1.00 (0.50, 2.00)	1.60 ± 1.39 1.00 (0.50, 3.00)	1.39 ± 1.16 1.00 (0.50, 2.00)	0.4429	1.20 ± 0.98 1.00 (0.00, 2.00)	1.53 ± 1.40 1.00 (0.50, 3.00)	1.37 ± 1.20 1.00 (0.25, 2.00)	0.5686
N° de Dosis Extras/d	0.47 ± 0.70 0.00 (0.00, 1.00)	0.52 ± 0.87 0.00 (0.00, 0.50)	0.50 ± 0.79 0.00 (0.00, 1.00)	0.9872	0.66 ± 0.85 0.00 (0.00, 1.00)	0.61 ± 0.95 0.00 (0.00, 1.00)	0.64 ± 0.89 0.00 (0.00, 1.00)	0.7760

Tabla 20.1. Control del dolor durante la fase de evaluación (I).

	Dolor Población por protocolo			<i>p-value</i>	Dolor Población de seguridad			<i>p-value</i>
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Dolor Máximo								
Día +1	2.28 ± 2.49 2.00 (0.00, 4.00)	2.86 ± 2.83 2.00 (0.00, 4.00)	2.59 ± 2.66 2.00 (0.00, 4.00)	0.6279	2.10 ± 2.41 2.00 (0.00, 3.00)	3.05 ± 2.90 2.50 (0.00, 6.00)	2.58 ± 2.68 2.00 (0.00, 4.00)	0.3321
Día +2	2.50 ± 2.20 2.50 (1.00, 3.00)	2.90 ± 2.57 3.00 (1.00, 5.00)	2.72 ± 2.38 3.00 (1.00, 4.00)	0.7442	2.37 ± 2.22 2.00 (1.00, 3.00)	3.14 ± 2.73 3.00 (1.00, 6.00)	2.78 ± 2.51 3.00 (1.00, 4.00)	0.4622
Día +3	1.83 ± 2.07 1.00 (0.00, 3.00)	2.79 ± 2.97 2.00 (0.00, 5.00)	2.32 ± 2.58 1.00 (0.00, 4.00)	0.3967	1.74 ± 2.05 1.00 (0.00, 3.00)	2.90 ± 2.94 2.00 (0.00, 5.00)	2.33 ± 2.58 1.00 (0.00, 4.00)	0.2382
Día +7	-	3.17 ± 3.37 2.50 (0.00, 6.00)	3.17 ± 3.37 2.50 (0.00, 6.00)	NA	-	3.17 ± 3.37 2.50 (0.00, 6.00)	3.17 ± 3.37 2.50 (0.00, 6.00)	NA
Dolor Mínimo								
Día +1	0.06 ± 0.24 0.00 (0.00, 0.00)	0.43 ± 0.81 0.00 (0.00, 1.00)	0.26 ± 0.64 0.00 (0.00, 0.00)	0.0711	0.14 ± 0.48 0.00 (0.00, 0.00)	0.41 ± 0.80 0.00 (0.00, 1.00)	0.28 ± 0.67 0.00 (0.00, 0.00)	0.1590
Día +2	0.33 ± 0.84 0.00 (0.00, 0.00)	0.52 ± 0.87 0.00 (0.00, 1.00)	0.44 ± 0.85 0.00 (0.00, 1.00)	0.3095	0.32 ± 0.82 0.00 (0.00, 0.00)	0.50 ± 0.86 0.00 (0.00, 1.00)	0.41 ± 0.84 0.00 (0.00, 0.00)	0.3033
Día +3	0.17 ± 0.71 0.00 (0.00, 0.00)	0.32 ± 0.67 0.00 (0.00, 0.00)	0.24 ± 0.68 0.00 (0.00, 0.00)	0.2276	0.16 ± 0.69 0.00 (0.00, 0.00)	0.30 ± 0.66 0.00 (0.00, 0.00)	0.23 ± 0.67 0.00 (0.00, 0.00)	0.2249
Día +7	-	0.33 ± 0.82 0.00 (0.00, 0.00)	0.33 ± 0.82 0.00 (0.00, 0.00)	NA	-	0.33 ± 0.82 0.00 (0.00, 0.00)	0.33 ± 0.82 0.00 (0.00, 0.00)	NA

Abreviaturas: NA= no aplica.

Tabla 20.2. Control del dolor durante la fase de evaluación (II).

	Dolor Población por protocolo				Dolor Población de seguridad			
	Media ± DE Mediana (P25, P75)			<i>p-value</i>	Media ± DE Mediana (P25, P75)			<i>p-value</i>
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)		Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Dolor Promedio								
Día +1	1.22 ± 1.06 1.00 (0.00, 2.00)	1.10 ± 1.14 1.00 (0.00, 2.00)	1.15 ± 1.09 1.00 (0.00, 2.00)	0.6297	1.14 ± 1.06 1.00 (0.00, 2.00)	1.05 ± 1.13 1.00 (0.00, 2.00)	1.09 ± 1.09 1.00 (0.00, 2.00)	0.6847
Día +2	1.11 ± 1.08 1.00 (0.00, 2.00)	0.81 ± 1.03 0.00 (0.00, 1.00)	0.95 ± 1.05 1.00 (0.00, 2.00)	0.3297	1.05 ± 1.08 1.00 (0.00, 2.00)	0.77 ± 1.02 0.00 (0.00, 1.00)	0.90 ± 1.04 1.00 (0.00, 1.00)	0.3474
Día +3	0.89 ± 1.13 1.00 (0.00, 1.00)	0.63 ± 1.01 0.00 (0.00, 1.00)	0.76 ± 1.06 0.00 (0.00, 1.00)	0.4168	0.84 ± 1.12 1.00 (0.00, 1.00)	0.60 ± 0.99 0.00 (0.00, 1.00)	0.72 ± 1.05 0.00 (0.00, 1.00)	0.4301
Día +7	-	0.50 ± 1.22 1.00 (0.00, 2.00)	0.50 ± 1.22 1.00 (0.00, 2.00)	NA	-	0.50 ± 1.22 0.00 (0.00, 0.00)	0.50 ± 1.22 0.00 (0.00, 0.00)	NA
Dolor Actual								
Día +1	0.94 ± 1.16 0.50 (0.00, 2.00)	0.86 ± 1.31 0.00 (0.00, 1.00)	0.90 ± 1.23 0.00 (0.00, 1.00)	0.6900	0.90 ± 1.14 0.00 (0.00, 2.00)	1.05 ± 1.56 0.00 (0.00, 1.00)	0.98 ± 1.35 0.00 (0.00, 2.00)	0.9895
Día +2	0.61 ± 0.92 0.00 (0.00, 1.00)	0.43 ± 0.98 0.00 (0.00, 0.00)	0.51 ± 0.94 0.00 (0.00, 1.00)	0.2771	0.58 ± 0.90 0.00 (0.00, 1.00)	0.41 ± 0.96 0.00 (0.00, 0.00)	0.49 ± 0.93 0.00 (0.00, 1.00)	0.2816
Día +3	1.00 ± 1.71 0.00 (0.00, 1.00)	0.58 ± 1.26 0.00 (0.00, 1.00)	0.78 ± 1.49 0.00 (0.00, 1.00)	0.4047	0.95 ± 1.68 0.00 (0.00, 1.00)	0.70 ± 1.34 0.00 (0.00, 1.00)	0.82 ± 1.50 0.00 (0.00, 1.00)	0.6528
Día +7	-	0.67 ± 1.63 0.00 (0.00, 0.00)	0.67 ± 1.63 0.00 (0.00, 0.00)	NA	-	0.67 ± 1.63 0.00 (0.00, 0.00)	0.67 ± 1.63 0.00 (0.00, 0.00)	NA
Dolor Promedio Fase Evaluación*	1.18 ± 1.00 1.25 (0.00, 2.00)	0.91 ± 1.01 1.00 (0.00, 1.50)	1.03 ± 1.00 1.00 (0.00, 1.67)	0.3400	1.11 ± 1.01 1.00 (0.00, 2.00)	0.87 ± 1.01 0.75 (0.00, 1.75)	0.98 ± 1.00 1.00 (0.00, 1.50)	0.3726
N° de Dosis Extras/d	0.57 ± 0.81 0.33 (0.00, 1.00)	0.63 ± 0.82 0.33 (0.00, 1.00)	0.61 ± 0.81 0.33 (0.00, 1.00)	0.9411	0.62 ± 0.84 0.33 (0.00, 1.00)	0.73 ± 0.91 0.50 (0.00, 1.00)	0.67 ± 0.87 0.33 (0.00, 1.00)	0.8250

Abreviaturas: NA= no aplica. *Dolor promedio Fase de screening y Dolor promedio de Fase de Evaluación hacen mención a la media del dolor promedio del BPI de las 48h (en la fase de screening) y de las 72h (en la fase de evaluación).

Tabla 21. Comparativa entre las medias del dolor promedio de cada periodo de valoración.

Ratio	Día	Día	Población por Protocolo	Población de Seguridad
			<i>p-value</i>	<i>p-value</i>
1:1.2	-1	1	0.800	0.800
		2	0.821	0.821
		3	0.824	0.824
	1	2	0.952	0.952
		3	0.934	0.934
	2	3	0.957	0.957
1:2	-1	1	<0.001	<0.001
		2	<0.001	<0.001
		3	<0.001	<0.001
	1	2	1.000	1.000
		3	1.000	1.000
	2	3	1.000	1.000

Tabla 22. Control del dolor promedio en análisis de no inferioridad, fase de evaluación.

		Dolor Promedio Población por protocolo				Dolor Promedio Población de seguridad			
		Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	Diferencia de medianas (n=39)	<i>p-value</i>	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	Diferencia de medianas (n=44)	<i>p-value</i>
Dolor Promedio									
Día +1									
n		18	21	39		21	22	43	
Mediana		1.00	1.00	0.00	0.6847	1.00	1.00	0.00	0.6847
Mediana IC95%		[0.00 , 2.00]	[0.00 , 2.00]	[0.00 , 1.00]		[0.00 , 2.00]	[0.00 , 2.00]	[0.00 , 1.00]	
Media ± DE		1.22 ± 1.06	1.10 ± 1.14			1.14 ± 1.06	1.05 ± 1.13		
Día +2									
n		18	21	39		19	22	41	
Mediana		1.00	0.00	0.00	0.3474	1.00	0.00	0.00	0.3474
Mediana IC95%		[0.00 , 2.00]	[0.00 , 1.00]	[0.00 , 1.00]		[0.00 , 2.00]	[0.00 , 1.00]	[0.00 , 1.00]	
Media ± DE		1.11 ± 1.08	0.81 ± 1.03			1.05 ± 1.08	0.77 ± 1.02		
Día +3									
n		18	19	37		19	20	39	
Mediana		1.00	0.00	0.00	0.4301	1.00	0.00	0.00	0.4301
Mediana IC95%		[0.00 , 1.00]	[0.00 , 1.00]	[0.00 , 1.00]		[0.00 , 1.00]	[0.00 , 1.00]	[0.00 , 1.00]	
Media ± DE		0.89 ± 1.13	0.63 ± 1.01			0.84 ± 1.12	0.60 ± 0.99		

6.5 Efectos secundarios atribuibles a la metadona

Tras el cambio de vía de administración, los efectos secundarios más frecuentes fueron la xerostomía en 23pts. (58.9%), somnolencia en 12pts. (30.7%), mioclonias en 10pts. (25.6%) y el estreñimiento en 8pts. (20.5%).

En el grupo 1:2 un mayor número de pts. presentó somnolencia en el día +1 ($p < 0.017$) y mioclonias en el día +3 ($p < 0.019$) en relación al grupo 1:1.2 sin existir diferencias entre los dos grupos para alucinaciones, xerostomía, náuseas, vómitos, estreñimiento, prurito o disnea.

Hay que destacar que en el grupo 1:2 hubo 2 pts. que tuvieron disminución de la frecuencia respiratoria. Tablas 23 y 24.

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio en el sumatorio de síntomas por paciente y día tras el cambio a VO ($p = 0.0492$). Tabla 25.

Tabla 23. Efectos secundarios durante el periodo de evaluación tras el cambio de MTD-P a MTD-O. Población por protocolo.

Efectos secundarios	Ratio	Día +1		Día +2		Día +3		Día +7
		Nº Pt. n (%)	<i>p-value</i>	Nº Pt. n (%)	<i>p-value</i>	Nº Pt. n (%)	<i>p-value</i>	Nº Pt. n (%)
Somnolencia	1:2 (n=21)	10 (47.61%)	<i>0.0174</i>	8 (38.095)	<i>0.1200</i>	9 (42.85%)	<i>0.1262</i>	4 (19.04%)
	1:1.2 (n=18)	2 (11.11%)		3 (16.66%)		4 (22.22%)		
Desorientación	1:2 (n=21)	2 (9.52%)	<i>0.6717</i>	3 (14.28%)	<i>0.3826</i>	4 (19.04)	<i>0.2031</i>	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=18)	1 (5.55%)		1(5.55%)		1(5.55%)		
Alucinaciones	1:2 (n=21)	2 (9.52%)	<i>0.6717</i>	2 (9.52%)	<i>0.6717</i>	4 (19.04)	<i>0.2110</i>	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=18)	1 (5.55%)		1 (5.55%)		1(5.55%)		
Mioclónicas	1:2 (n=21)	6 (28.57%)	<i>0.5699</i>	6 (28.57%)	<i>0.0764</i>	8 (38.09%)	<i>0.0191</i>	3 (14.24%)
	1:1.2 (n=18)	4 (22.22%)		1 (5.55%)		1 (5.55%)		
Depresión respiratoria	1:2 (n=21)	2 (9.52%)	<i>0.2050</i>	2 (9.52%)	<i>0.2048</i>	2 (9.52%)	<i>0.1942</i>	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=18)	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)		
Náuseas	1:2 (n=21)	2 (9.52%)	<i>0.6717</i>	2 (9.52%)	<i>0.6717</i>	3 (14.28%)	<i>0.3702</i>	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=18)	1 (5.55%)		1 (5.55%)		1(5.55%)		
Vómitos	1:2 (n=21)	2 (9.52%)	<i>0.6500</i>	1 (4.71%)	<i>0.9708</i>	3 (14.28%)	<i>0.4003</i>	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=18)	1 (5.55%)		1(5.55%)		1(5.55%)		
Estreñimiento	1:2 (n=21)	5 (23.80%)	<i>0.7059</i>	4 (19.04)	<i>0.8893</i>	3 (14.28%)	<i>0.6389</i>	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=18)	3 (16.66%)		4 (22.22%)		2 (11.11%)		
Prurito	1:2 (n=21)	2 (9.52%)	<i>0.2048</i>	2 (9.52%)	<i>0.2048</i>	2 (9.52%)	<i>0.1942</i>	0 (0.0%)
	1:1.2 (n=18)	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)		
Xerostomía	1:2 (n=21)	14 (66.66%)	<i>0.1972</i>	14 (66.66%)	<i>0.1972</i>	13(61.90%)	<i>0.4022</i>	4 (19.04%)
	1:1.2 (n=18)	9 (50%)		9 (50%)		9 (50%)		

Tabla 24. Efectos secundarios durante el periodo de evaluación tras el cambio de MTD-P a MTD-O. Población de seguridad.*

Efectos secundarios	Ratio	Día +1		Día +2		Día +3		Día +7
		Nº Pt. n (%)	<i>p-value</i>	Nº Pt. n (%)	<i>p-value</i>	Nº Pt. n (%)	<i>p-value</i>	Nº Pt. n (%)
Somnolencia	1:2 (n=22)	10 (45.45%)	0.0772	8 (36.36%)	0.1208	9 (40.90%)	0.2316	4 (19.04%)
	1:1.2 (n=22)	4 (18.18%)		3 (13.63%)		5 (22.72%)		
Desorientación	1:2 (n=22)	2 (9.09%)	0.9427	3 (13.63%)	0.3793	4 (18.18%)	0.2019	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=22)	2 (9.09%)		1 (4.54%)		1 (4.54%)		
Alucinaciones	1:2 (n=22)	2 (9.09%)	0.9809	2 (9.09%)	0.6662	4 (18.18%)	0.2094	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=22)	2 (9.09%)		1 (4.54%)		1 (4.54%)		
Mioclonias	1:2 (n=22)	6 (27.27%)	0.6918	6 (27.27%)	0.0755	8 (36.36%)	0.0191	3 (14.24%)
	1:1.2 (n=22)	5 (22.72%)		1 (4.54%)		1 (4.54%)		
Depresión respiratoria	1:2 (n=22)	2 (9.09%)	0.5851	2 (9.09%)	0.2024	2 (9.09%)	0.1923	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=22)	1 (4.54%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)		
Náuseas	1:2 (n=22)	2 (9.09%)	0.9809	2 (9.09%)	0.8598	3 (13.63%)	0.7965	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=22)	2 (9.09%)		2 (9.09%)		2 (9.09%)		
Vómitos	1:2 (n=22)	2 (9.09%)	1.0000	1 (4.54%)	0.5093	3 (13.63%)	0.3958	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=22)	2 (9.09%)		2 (9.09%)		1 (4.54%)		
Estreñimiento	1:2 (n=22)	5 (22.72%)	0.8828	4 (18.18%)	0.6406	3 (13.63%)	1.0000	1 (4.76%)
	1:1.2 (n=22)	5 (22.72%)		5 (22.72%)		3 (13.63%)		
Prurito	1:2 (n=22)	2 (9.09%)	0.1795	2 (9.09%)	0.2024	2 (9.09%)	0.1923	0 (0.0%)
	1:1.2 (n=22)	0 (0.0%)		0 (0.0%)		0 (0.0%)		
Xerostomía	1:2	14 (63.63%)	0.2792	14 (63.63%)	0.2041	13 (59.09%)	0.5659	4 (19.04%)
	1:1.2	11 (50.00%)		9 (40.90%)		10 (45.45%)		

*NOTA: Los datos presentados en el día +7 corresponden a los “fracasos”. Dado que no hubieron “fracasos” en la ratio 1:1.2 no aplica el cálculo de la *p-value*.

Tabla 25. Comparativa entre las medias de los sumatorios de síntomas paciente/día.

		Población por protocolo				Población de seguridad			
		Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	<i>p-value</i>	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	<i>p-value</i>
Día +1	Media ± DE Mediana (P25, P75)	1.4 ± 1.5 1.0 (0.0, 2.0)	2.9 ± 2.4 2.0 (1.0, 5.0)	2.2 ± 2.2 1.0 (1.0, 4.0)	<i>0.0492</i>	1.9 ± 2.5 1.0 (0.0, 2.0)	2.8 ± 2.4 2.0 (1.0, 5.0)	2.3 ± 2.5 1.0 (1.0, 4.0)	<i>0.1412</i>
Día +2	Media ± DE Mediana (P25, P75)	1.3 ± 1.5 1.0 (0.0, 2.0)	2.9 ± 3.1 2.0 (1.0, 4.0)	2.2 ± 2.6 1.0 (1.0, 3.0)	<i>0.0760</i>	1.5 ± 1.7 1.0 (0.0, 2.0)	2.8 ± 3.1 1.5 (1.0, 4.0)	2.2 ± 2.6 1.0 (1.0, 3.0)	<i>0.1875</i>
Día +3	Media ± DE Mediana (P25, P75)	1.3 ± 1.9 1.0 (0.0, 2.0)	3.4 ± 3.5 2.5 (1.0, 4.0)	2.4 ± 3.0 1.0 (1.0, 3.0)	<i>0.0178</i>	1.6 ± 2.1 1.0 (0.0, 2.0)	3.2 ± 3.5 2.0 (1.0, 4.0)	2.4 ± 3.0 1.0 (0.5, 3.0)	<i>0.0601</i>

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos a nivel del QTc en el momento del cambio ni al finalizar las 72h de la fase de evaluación. Tabla 26.

Tabla 26. Diferencias entre grupos en el intervalo QTc.

	Población por protocolo				<i>p-value</i>	Población de seguridad			
	Intervalo QTc (mseg)			<i>p-value</i>		Intervalo QTc (mseg)			<i>p-value</i>
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)			Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	
Día 0	(n)	(16)	(19)	(35)		(20)	(20)	(40)	
	Media ±DE	393.87 ± 44.24	397.82 ± 38.63	396.01 ± 40.71	<i>0.4419</i>	398.56 ± 40.70	397.10 ± 37.74	397.83 ± 38.75	<i>0.9251</i>
	Mediana (P25, P75)	382.53 (372.08, 403.49)	398.00 (367.07, 419.55)	390.25 (371.16, 413.75)		393.06 (375.20, 421.42)	394.12 (373.53, 416.65)	393.06 (375.20, 419.44)	
Día +3	(n)	(15)	(16)	(31)		(16)	(17)	(33)	
	Media ±DE	407.87 ± 38.11	401.19 ± 33.85	404.43 ± 35.52	<i>0.6811</i>	407.51 ± 36.84	400.86 ± 32.80	404.09 ± 34.43	<i>0.6300</i>
	Mediana (P25, P75)	404.97 (379.47, 442.23)	393.78 (378.63, 429.53)	395.40 (379.47, 438.27)		403.48 (380.92, 434.13)	394.09 (378.48, 420.80)	395.61 (379.48, 426.03)	

6.6 Acontecimientos adversos ocurridos durante el estudio

Se observaron un total de 67AAs en los 44pts. aleatorizados. 58 (86.56%) de los AAs ocurrieron después de la modificación de MTD-P a MTD-O (Tabla 27). De estos un total de 7 (10.44%) fueron considerados como AAGs y tan sólo 1 (1.49%) se consideró relacionado con la metadona.

En la tabla 28 se describen los AAs ocurridos por *System Organ Class* (SOC) y por *Preference Term* (PT).

Un total de 32 AAs (47.76%) se consideraron relacionados con la metadona (posible, probable o muy probable). 29 (90.62%) de los 32 AAs relacionados con la metadona ocurrieron después de la aleatorización, la mayoría relacionados con la ratio 1:2 (28AAs, 87.5%).

Por grupos, en la ratio 1:2 surgieron un total de 52 AAs vs 15 en la ratio 1:1.2. Del total de pts. en la ratio 1:2, 19pts. presentaron AAs vs 8 pts. en la ratio 1:1.2 ($p=0.0013$) y 12 vs 2 presentaron AAs relacionados con metadona ($p=0.0027$). Los AAs más frecuentes relacionados con metadona se describen en las figuras 5 y 6.

Tabla 27. Tiempo de aparición de los acontecimientos adversos.

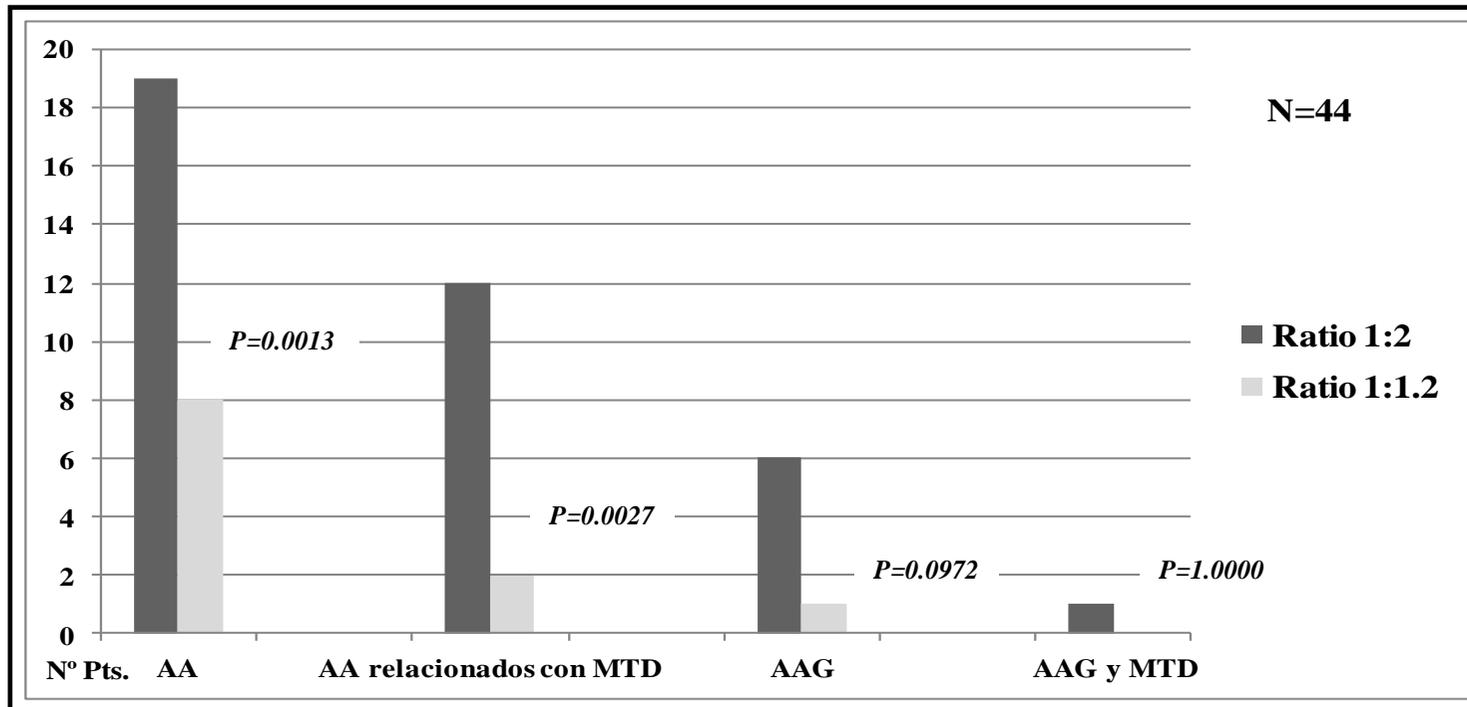
Periodos	AAs n (%)	AAs relacionados con metadona n (%)
Antes de la randomización (< día 0)	9 (13.4%)	2 (9.4%)
Entre el día de la randomización y el día +3	38 (56.7%)	20 (62.5%)
Posterior al día 3	20 (29.9%)	9 (28.1%)
Total	67 (100%)	32 (100%)

Tabla 28. Descripción de los acontecimientos adversos por SOC y PT y grupos de estudio.

SOC	PT	Ratio 1:1.2	Ratio 1:2	
		Ocurrencia/ Sujetos (%)	Ocurrencia/ Sujetos (%)	
Trastornos del sistema linfático y sangre	Anemia crónica	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)	
	Petequias	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
Trastornos cardiacos	Mareo	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
Trastornos endocrinos	Hipercalcemia maligna	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Hiperglucemia	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Hipoglucemia	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Estreñimiento	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)	
	Diarrea	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Xerostomía	0 / 0 (0.0%)	2 / 2 (9.1%)	
	Dispepsia	1 / 1 (4.5%)	2 / 2 (9.1%)	
	Disfagia	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Náuseas	0 / 0 (0.0%)	2 / 2 (9.1%)	
	Vómitos	1 / 1 (4.5%)	5 / 5 (22.7%)	
	Trastornos generales y del lugar de administración	Muerte	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)
		Eritema en lugar de inyección	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)
Fallo multiorgánico		0 / 0 (0.0%)	2 / 2 (9.1%)	
Pirexia		1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)	
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Neurotoxicidad	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Flebitis	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)	
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	Contracciones musculares involuntarias	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Debilidad muscular	1 / 1 (4.5%)	1 / 1 (4.5%)	
Trastornos del sistema nervioso	Bradifrenia	0 / 0 (0.0%)	2 / 2 (9.1%)	
	Trastorno cognitivo	0 / 0 (0.0%)	2 / 2 (9.1%)	
	Estado confusional	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)	
	Desorientación	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	
	Alteración en la atención	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)	

	Insomnio	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)
	Mioclónicas	1 / 1 (4.5%)	4 / 4 (18.2%)
	Somnolencia	1 / 1 (4.5%)	10 / 10 (45.5%)
	Temblor	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	2 / 2 (9.1%)	0 / 0 (0.0%)
	Delirium	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)
	Alucinaciones	0 / 0 (0.0%)	3 / 3 (13.6%)
Trastornos urinarios y renales	Hidronefrosis	1 / 1 (4.5%)	0 / 0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Derrame pleural	0 / 0 (0.0%)	1 / 1 (4.5%)

Figura 5. Número de pacientes con acontecimientos adversos durante el estudio y su relación con metadona.



Abreviaturas: N° Pts.= Número de pacientes; AA= AAs; AAG= AAs graves.

Figura 6. Distribución de los principales acontecimientos adversos según PT recogidos durante el estudio.



6.7 Variable principal

Como se ha comentado previamente en el texto, la variable principal corresponde al porcentaje de pts. con buen control del dolor y sin toxicidad significativa atribuible a metadona durante el periodo de 72h. tras el cambio. Así pues, corresponde a una combinación de dos criterios: buen control del dolor y ausencia de toxicidad. Los pts. que cumplieron estos criterios se consideraron “éxitos”.

Del número total de pts. que acabaron el estudio (39), se consideraron “éxitos” 30 pts. (76.9%) de los que 18 (100%) correspondieron a la ratio 1:1.2 y 12 (57%) a la ratio 1:2 ($p=0.0016$). 9 (42.9%) fueron “fracasos”, todos ellos dentro de la ratio 1:2. Tabla 29.

En el análisis de regresión logística, la ratio 1:2 mostraba 11.08 [2.48-49.46] veces más de riesgo de tener AAs y de 12.00 [2.24-64.28] veces más de riesgo de presentar AAs relacionados con metadona así como un 7.87 [0.86-72.12] veces más de tener AAs graves.

También se observó que por cada incremento de categoría de PPS se obtenía una reducción de riesgo del 46% para AAs graves, odds ratio de 0.54 [0.31 - 1.00].

Por último, comentar que los 14 pts. que se consideraron “fracasos” en el análisis por población de seguridad, 11 (78.6%) estaban asociados a AAs relacionados con metadona frente a los 3 pts. (21.4%) que no tuvieron AAs relacionados ($p<0.001$).

Tabla 28. Relación de pacientes “éxitos” y “fracasos” según las diferentes poblaciones del estudio.

	Población por protocolo				Población de seguridad			
	Ratio 1:1.2 (n=18)	Ratio 1:2 (n=21)	TOTAL (n=39)	<i>p-value</i>	Ratio 1:1.2 (n=22)	Ratio 1:2 (n=22)	TOTAL (n=44)	<i>p-value</i>
“Fracasos”	0 (0.0%)	9 (42.9%)	9 (23.1%)	<i>0.0016</i>	4 (18.2%)	10 (45.5%)	14 (31.8%)	<i>0.1040</i>
“Éxitos”	18 (100.0%)	12 (57.1%)	30 (76.9%)		18 (81.8%)	12 (54.5%)	30 (68.2%)	
Total	18 (100.0%)	21 (100.0%)	39 (100.0%)		22 (100.0%)	22 (100.0%)	44 (100.0%)	

6.8 Evaluación de los pacientes “fracasos”

De los 9 pts. considerados como “fracasos” durante el estudio tan sólo 6 llegaron a completar la mayor parte de la evaluación del día 7 tras el cambio.

De tal forma que los datos que se disponen de esta evaluación son incompletos. Con un número pequeño de sujetos cualquier consideración sobre los mismos se ha de tomar con mucha cautela.

Los pts. que completaron la evaluación presentaron un buen control del dolor, así como una disminución en el número de pts. con efectos secundarios relacionados con metadona. Tablas 19 y 20.

Sólo un paciente requirió cambio de metadona por oxicodona como tratamiento analgésico de base.

La dosis media final de MTD-O fue 16.50 ± 2.12 mg/d, resultando una ratio final MTD-P/MTD-O de 0.67 para estos pts..

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar si existía algún factor que diferenciara los pts. “éxitos” de los “fracasos” dentro de la ratio 1:2. Sin embargo, no se pudo establecer ningún factor diferenciador.

Tabla 30. Análisis características generales de los pacientes con ratio 1:2 “éxitos” y “fracasos”.

Característica	<i>p-value</i>
Tipo de Neoplasia	0.3920
Ant. Psiquiátricos	0.5408
Ant. Enolismo	0.1951
Ant. Patología Digestiva	0.9312
PPS	0.3522
Sexo	0.1967
PAPScore	0.9169
GrRiesgo Pronóstico	0.9312
Mecanismo Dolor	0.2101
Dolor incidental	0.4862
Fallo Cognitivo	0.5408
Creatinina	0.4660
Urea	0.7502
Alt	0.2772
AST	0.3193
GGt	0.2766
Fosfatasa alcalina	0.0208
Bilirrubina Total	0.5633
Albúmina sérica	0.4056
Ca⁺	0.1877
Na⁺	0.0435
K⁺	0.8042
Glucosa	0.1265
Hematocrito	0.5814
Hemoglobina	0.7502
Nº plaquetas	0.1657
Linfocitos Totales	0.0847
TP	0.4678
TPTA	0.4857
Porcentaje de linfocitos	0.0682
Nº de leucocitos	0.4128
Dosis metadona	0.4860

Se realizó una aproximación *forward stepwise* que solo incluyó en el modelo final como factor predictivo independiente la variable fosfatasa alcalina (FA). El resultado objetivó una odds ratio (OR) de 0.61 [0.35-1.05], $p=0.073$. Dicho de otro modo,

aquellos pts. que presentan una elevación de FA parece que tienen un mayor riesgo de ser “fracasos” dentro de la ratio 1:2.

Effect	<i>p</i>	OR IC95%
FA	0.073	0.61 [0.35 - 1.05]

6.9 Otros análisis no incluidos dentro del protocolo inicial

En el diseño de este ensayo clínico una de las preocupaciones principales por parte de los investigadores fue no provocar una toxicidad innecesaria a los pts., teniendo en cuenta que los pts. participantes eran pts. que se encontraban estables, con buen control del dolor y que el siguiente paso clínico era ajustar la medicación para un alta hospitalaria próxima.

En este sentido, como se ha explicado antes, se planteó realizar un cegamiento al paciente pero manteniendo la vigilancia por parte de los investigadores. Sin embargo, para disminuir los sesgos que podía tener una valoración sin cegamiento se planteó registrar los parámetros correspondientes a la variable principal a través de un evaluador ciego.

Tras el análisis de los resultados, al equipo investigador se cuestionó si existía coherencia entre las evaluaciones y decisiones tomadas por el equipo investigador y las valoraciones realizadas por los evaluadores ciegos.

Teniendo en cuenta que este planteamiento se ha realizado a posteriori del desarrollo del estudio y su validez es muy limitada, se propuso establecer una concordancia entre los resultados realizados por los investigadores y los obtenidos por los evaluadores ciegos.

Se realizó un análisis con el test no paramétrico de Mann-Witney comparando la variable “éxito/fracaso” con el sumatorio de efectos secundarios. La variable “éxito/fracaso” era definida por los criterios previamente descritos por el protocolo y recogida por los investigadores, mientras que el sumatorio de efectos secundarios correspondía al sumatorio de los efectos secundarios recogidos por los evaluadores ciegos. El resultado de este análisis fue que aquellos pts. definidos como “fracaso” fueron aquellos que más efectos secundarios presentaron, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre “éxitos” y “fracasos” ($p=0.0037$).

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1 Comentarios globales

En este estudio multicéntrico, randomizado, simple ciego con evaluación ciega por parte de terceros se muestra que el uso de la ratio MTD-P/MTD-O 1:1.2 es más segura que la 1:2, manteniendo un buen control del dolor tras un periodo breve de tiempo tras el cambio. El acto de aplicar una ratio más elevada conduce al desarrollo de una mayor toxicidad. Tal y como se expone en el apartado de resultados los efectos secundarios más frecuentes fueron los relacionados con la toxicidad neurológica (somnolencia, mioclonias, alteraciones cognitivas entre otros) tal y como describimos en nuestra experiencia previa(162). Por otra parte, la aplicación de una ratio más conservadora no va en detrimento de mantener un buen control del dolor. Estos resultados se pueden atribuir a que la ratio 1:1.2 está más ajustada a la biodisponibilidad oral de la metadona, aproximadamente un 80% (63).

Nuestros hallazgos apoyan el uso de la ratio 1:1.2 frente a la ratio 1:2 utilizada por otros autores (31) (Beaver, 1966) e implican realizar un ajuste de dosificación asociada al cambio de vía de administración más conservador. Hay que tener en cuenta que la ratio 1:2 está basada en la asunción de que la ratio MTD-O/MTD-P es 2:1 (148). La ratio MTD-O/MTD-P 1:2 está basada en estudios de administración de dosis única y no

realizados con el objetivo de buscar una ratio de conversión (31). Por otra parte, el paso de MTD-O a MTD-P se ha planteado siempre de manera conservadora para evitar posibles toxicidades en la administración parenteral de la metadona (116).

El grupo de Beaver et al (31) realizaron un estudio en el que se pretendía determinar la potencia analgésica relativa entre la morfina oral e intramuscular y la MTD-O e intramuscular, así como entre ambos fármacos. Los autores realizaron un estudio randomizado, doble ciego en pts. con dolor oncológico. Según describieron, realizaban administraciones únicas de 10mg de morfina y 10mg de metadona intramusculares, así como de 20mg de morfina oral y MTD-O con una valoración del dolor y efectos secundarios durante las 6 primeras h. posteriores a la administración. A raíz de sus resultados, destacaron la consecución de un buen control del dolor con ambos fármacos y vías de administración con similares efectos secundarios. Entre sus conclusiones destacaron que la relación entre morfina intramuscular y la metadona intramuscular era 1:1 y la relación entre MTD-O y la metadona intramuscular era 2:1.

La ratio MTD-O/MTD-P 2:1 aparece en revisiones, protocolos de uso de metadona y libros de referencia (40,116,145,164). Además se ha descrito un uso clínico extendido (140,147,180), incluso de forma inversa (146). Por ejemplo, en una encuesta realizada por Syrmis et al. (147) a 85 médicos australianos relacionados con Cuidados Paliativos, aparece que el 41% de los médicos encuestados utilizan la ratio 2:1 para pasar de MTD-O a MTD-P.

Otros autores consideran válida la ratio 2:1 para el paso de MTD-O a MTD-P, no obstante recomiendan el uso de una ratio 1:1 para el cambio inverso (181) basándose en una serie de casos.

Otro planteamiento es el realizado por Centeno y Vara (182). Estos autores emplearon una ratio MTD-O/MTD-SC 1:1 en un estudio observacional sin grupo control de 10 pts. con buen control del dolor con MTD-O. Su objetivo era analizar el uso inyecciones subcutáneas intermitentes de metadona. En sus resultados describen que el paso de MTD-O a MTD-SC se puede realizar manteniendo un buen control del dolor y, en general, bien tolerado. Sin embargo, 2 pts. tuvieron que ser retirados del estudio por irritación local. Los autores concluyen que el uso intermitente de la vía subcutánea es una alternativa cuando no se puede utilizar la VO con una ratio 1:1.

Además, recomiendan en casos de dosis elevadas de metadona utilizar una ratio más conservadora.

Una cuarta propuesta, además similar a la presentada en nuestro estudio es la utilizada por Gourlay y col(63). Este grupo realizó un ensayo clínico randomizado en el que compararon en 18 pts. la eficacia y las propiedades farmacológicas de la metadona y morfina orales. A los pts. del grupo de metadona se les administró una dosis inicial única de MTD-IV y posteriormente dosis repetidas de MTD-O durante 36h. La relación utilizada entre MTD-IV y MTD-O fue 1:1.25. Los resultados obtenidos sugerían que con metadona se conseguía un alivio del dolor rápido con metadona y se apreciaban menos efectos secundarios que en el grupo de morfina.

Una ratio MTD-O/MTD-P 3:1 también aparece mencionada en alguna publicación (147) sin más datos concretos.

Como se ha comentado previamente, la principal toxicidad aparecida durante el estudio estaba relacionada con alteraciones como la somnolencia o las mioclonias. Nuestros resultados muestran que en aquellos pts. que presentaron toxicidad significativa después de los ajustes farmacológicos con disminución de dosis de metadona esta toxicidad mejoró. Estos hallazgos son coherentes con el planteamiento de que una ratio de conversión más conservadora tiene menos riesgo de provocar efectos secundarios.

Diversos estudios han mostrado el riesgo existente de alteraciones electrocardiográficas, debido al uso de MTD-P sobre todo a dosis elevadas y su uso por vía parenteral (92,140). Sin embargo, en nuestro estudio no hemos hallado diferencias clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio en este aspecto probablemente debido al corto periodo de seguimiento corto de ambos grupos.

Resulta llamativo el elevado porcentaje de pacientes a los que se les administró el doble de dosis de MTD-O respecto a la MTD-P que fueron “éxitos”. Se investigó la presencia de algún elemento que pudiera explicar las diferencias dentro del grupo 1:2. Sin embargo, no se han encontrado claros factores diferenciados entre los pacientes “éxitos” y “fracasos” en este grupo. La presencia de fosfatasa alcalina más elevada en grupo de “fracasos” del grupo 1:2 se asume como un hallazgo casual sin una justificación clara.

Serían necesarios estudios con tamaños muestrales mayores que pudieran clarificar esta observación.

Los hallazgos obtenidos en este estudio son de especial relevancia clínica teniendo en cuenta las dificultades existentes en el manejo de metadona. El uso de este fármaco sólo está recomendado a expertos (38). Su larga vida media impredecible, así como las numerosas interacciones con otros fármacos conducen a un elevado riesgo de toxicidad, en ocasiones graves (183). De hecho, en EEUU se considera que la metadona podría estar relacionada con un tercio de las muertes relacionadas con el uso de opioides en el manejo del dolor (184). Así mismo, la diversidad de ratios de conversión de un opioide a metadona contribuye a crear mayor dificultades en su manejo. Su titulación, conversión o fármaco analgésico de rescate concomitante son entre otras algunas de las cuestiones no resueltas (74,75). En este sentido, nuestros resultados contribuyen a mejorar el uso de este fármaco.

Un mejor conocimiento de este fármaco puede facilitar la utilización más frecuente de este fármaco en el manejo del dolor oncológico dadas sus interesantes características y utilidad en los pacientes como pueden ser: 1) buen control del dolor en situaciones difíciles; 2) posibilidad de uso en pts. con insuficiencia renal; 3) menor consumo de coadyuvantes; 4) y su bajo coste.

En este ensayo clínico no se ha evaluado el impacto económico que puede suponer el uso de una ratio de conversión frente a otra. Sin embargo, en aquellos pts. que desarrollaron toxicidad secundaria a la metadona prolongaron el tiempo de hospitalización con el incremento de coste que eso supone. Por otra parte, al ser un

fármaco barato, un empleo más seguro, puede favorecer la utilización de metadona como una alternativa a la morfina en países en vías de desarrollo.

Por último, se debe destacar las características metodológicas del estudio. El riesgo de provocar una toxicidad importante con la ratio 1:2 hizo plantear una metodología no descrita hasta ahora en estudios con metadona, como el cegamiento de paciente y la introducción de un evaluador externo ciego junto con médicos y enfermeras no ciegos. Si bien este hecho podría considerarse una limitación del estudio, la coherencia entre los resultados obtenidos por el evaluador ciego y los investigadores sugieren que en los resultados finales no hubo una influencia significativa por la intervención de los profesionales no ciegos.

7.2 Fortalezas

El propio diseño del estudio es una de las principales fortalezas. Es un estudio controlado, randomizado, con cegamiento del paciente y evaluación ciega que ha permitido controlar tanto los riesgos de toxicidad del paciente como disminuir los sesgos relacionados con la evaluación de la variable principal. La coherencia entre los resultados obtenidos entre el evaluador ciego y los investigadores apoyan este planteamiento.

Es un diseño específico para el estudio de ratios de conversión, ya sea metadona u otro opioide. Tal y como se ha expuesto previamente, la mayoría de las ratios de conversión se basan en estudios no diseñados para la determinación de ratios de conversión, con

baja calidad o bien en opiniones de expertos. Tabla 31. Esta metodología podría ser utilizada en otros estudios sobre ratios de conversión de otros opioides.

Al tratarse de un estudio multicéntrico, se ha podido evaluar la variable principal en pts. de hospitales diferentes, por lo que los resultados podrían ser extrapolables a otras unidades hospitalarias de cuidados paliativos.

Así mismo, la realización de monitorizaciones frecuentes a lo largo de todo el estudio, el uso de instrumentos validados en el ámbito de los Cuidados Paliativos y Oncología, así como el correcto cumplimiento de la normativa vigente, independientemente de los resultados, dotan al estudio de una elevada calidad procedimental para este tipo de investigaciones.

Otro de los hechos a destacar del estudio es el escaso número de pérdidas de los pts. reclutados (10 de 49 pts.- 20.4%) en comparación con otros estudios en los que la proporción está por encima del 30% (133,185). La causa principal de este resultado es probablemente debida a que los pts. para entrar en el estudio ya se encontraban en unas condiciones adecuadas para ser dados de alta del hospital y el corto tiempo de seguimiento.

Los resultados positivos de este estudio constituyen una de las principales fortalezas. El hecho que con la ratio 1:1.2 haya menos toxicidad que en la ratio 1:2 manteniendo un buen control del dolor, permite una aplicación inmediata de estos resultados en la

práctica clínica diaria. Además de aportar mayor seguridad al paciente, en un fármaco siempre difícil de manejar, facilita que en pts. con un estado funcional adecuado e ingesta oral mantenida puedan ser dados de alta del hospital de una forma segura evitando (excepto en los casos indicados) mantener la administración parenteral hasta el fallecimiento (116,139).

Tabla 31. Niveles de evidencia de algunos ratios de conversión entre opioides y morfina oral.

Conversión de opioide morfina oral	Ratio	Autor	Tipo de Estudio	Nivel de Evidencia(186)
Morfina oral	1:1	-	-	-
Morfina endovenosa	1:3	Lasheen 2010 (187)	Estudio prospectivo, observacional de cohortes.	2+
Oxicodona oral	1:1,5	Bruera 1998 (188)	Estudio randomizado, doble ciego cruzado	1+
Hidromorfona oral	1:5	Hanna 2008 (189)	Estudio randomizado, doble ciego de grupos paralelos	1-
		Wallace 2008 (190)	Estudio prospectivo, multicéntrico abierto	2-
Fentanilo TTS	100:1	Donner 1996 (191)	Estudio prospectivo, multicéntrico abierto, no controlado	2-
Buprenorfina TTS	75:1	Freye 2007 (192)	Estudio prospectivo, abierto no controlado	2-
Tapentadol	2,5:1	Gálvez 2013 (193)	Estudio multicéntrico, prospectivo, abierto	2-
	3,3:1	Mercadante 2013 (194)	Estudio prospectivo observacional abierto de cohortes	2-
Metadona	Mét Ripamonti	Ripamonti 1998(130)	Estudio prospectivo transversal	2-
	Mét. Mercadante	Mercadante 1999 (71)	Estudio prospectivo transversal	2-
	Mét. Bruera	Bruera 2002 (195)	Revisión	4

7.3 Limitaciones

Si bien el presente estudio se ha intentado realizar con los mejores criterios de calidad disponibles por el equipo investigador, adolece de una serie de limitaciones.

Entre ellas destaca el número reducido de pts. reclutados. Esta población corresponde al tamaño muestral planteado. Sin embargo, entendemos que un número mayor de pts. participantes podría mostrar diferencias más notables a las aquí encontradas. No obstante, el hecho de ser un estudio controlado, randomizado simple ciego con evaluación ciega de terceros, multicéntrico y una diferencia significativa entre los dos grupos de estudio en la variable principal (42%) hace pensar que el aumento del tamaño muestral no modificará de forma sustancial el resultado. Por otra parte, conviene destacar que el tamaño muestral de estudios aleatorizados con MTD-P en pts. oncológicos publicados hasta la fecha según nuestro conocimiento son similares o inferiores al proyecto aquí presentado (31,63,196). Tabla 32.

Tabla 32. Ensayos clínicos randomizados publicados sobre MTD-P.

Autor (año)	NºPts. Evaluados (Pts. Reclutados)	Tipo estudio	Objetivo Principal	Resultados	OQS (74)
Grochow, 1989(196)	18 (23)	ECR doble ciego	Comparación entre MTD-IV vs MO-IV	No diferencias control dolor	4
Gourlay, 1986(63)	18	ECR abierto. Dosis única	Comparación entre MTD-IV vs MO-IV y MTD-O vs MO-O	Ef. analgésico mayor en MTD. Ratio 1:1.25	2
Beaver, 1967(31)	37 (43)	ECR doble ciego. Dosis única	Comparación entre MTD-IM vs MO-IM y MTD-O vs MO-O	Similar potencia y duración. Establecimiento de la ratio MTD-O/MTD-P 1:2	3

Abreviaturas: Pts.=pts.; vs=versus; ECR= ensayo clinico randomizado; Ef= efecto; OQS=Overall Quality Score; MTD=metadona

Otra de las limitaciones del estudio es la diferencia entre el número de pts. con MTD-P y el que finalmente participó en el estudio. La razón principal ha sido la dificultad en encontrar pts. con dolor estable y con requerimientos de dosis extras adecuados para el estudio, así como las condiciones físicas de estos pts.. La prescripción de metadona suele realizarse en pts. con dolor de difícil control (habitualmente en el contexto de ROP), como opioide de segunda o tercera línea, en pts. frecuentemente en situación de enfermedad avanzada, frágiles y acompañados de un malestar emocional severo que puede influir en la percepción dolorosa.

Además, el propio objetivo del estudio requería de una actitud altruista de los pts. para participar, pues se les podía someter a una intervención que les podía causar toxicidad después de haberse controlado el dolor.

Por último, la duración del estudio, que si bien en términos absolutos era corto (entre 5-9 días según si el paciente era “éxito” o “fracaso”), para los pts. significaba añadir unos días más de estancia hospitalaria, una vez controlado el dolor. Este hecho hizo que algunos pts. rechazaran el estudio por este motivo y fuera la justificación de una de las modificaciones mayores del protocolo.

Estos factores han hecho que muchos de estos pts. no cumplieran los criterios mínimos para poderse incluidos dentro de la fase de *screening* o bien no participaran en el estudio.

Las dificultades en la inclusión de pacientes se hayan descritos en otros estudios de metadona. En el estudio desarrollado por Moksnes et al (133) comparaban la estrategia

“STOP and GO” (71) vs el cambio progresivo en 3 días (130) de cambio de un opiode (morfina u oxicodona) a MTD-O. Los autores recalcan las dificultades que tuvieron en el reclutamiento así como un número importante de pérdidas en el desarrollo del estudio (35 pts. rotados a metadona y 28 pts. completaron el estudio, 20% de pérdidas) (133). Ambas experiencias reflejan la dificultad para desarrollar estudios sobre el uso de metadona, así como la necesidad de realizar estudios multicéntricos y desde un punto de vista pragmático.

El diseño del cegamiento podría haber influido en los resultados finales del estudio. No se ha realizado un estudio doble ciego con la intención de proteger a pts. que ya estaban bien controlados, con disposición de darles el alta a domicilio y en base a nuestra experiencia previa (118). Sin embargo, en prevención de que los resultados pudieran estar influidos por el sesgo del investigador, la realización de una evaluación ciega por parte de una persona externa al servicio tratante aseguraba una correcta evaluación de la variable principal. Consideramos que es un diseño adecuado en las circunstancias que pueden suponer un riesgo añadido a los pts..

Algunos autores han planteado que dadas las propiedades farmacológicas de la metadona se debería realizar un seguimiento entre 7-15 días. La decisión de realizar un seguimiento durante los 3 primeros días del cambio creemos que puede detectar precozmente la toxicidad tras el cambio de MTD-P a MTD-O y responde adecuadamente al objetivo del estudio. Además en nuestro estudio previo (118), la mayor parte de los efectos secundarios inmediatos atribuibles al cambio de vía de administración se observaban dentro de las primeras 72h, similar al estudio actual. Sin

embargo, dentro de la práctica habitual nosotros estamos de acuerdo con que se debería realizar un seguimiento posterior al alta del paciente dado que algunos factores que a corto plazo no se manifiestan sí que pueden provocar toxicidad más tardía (la acumulación de la metadona o interacciones farmacológicas por ejemplo). En nuestro estudio más del 25% de los AAS relacionados con la metadona se observaron posteriores a las 72h.

Hay que reseñar que se ha considerado por igual tanto la MTD-IV como la MTD-SC. Si bien es cierto que no existen estudios que comprueben su equivalencia, diversos autores han asumido una equivalencia entre MTD-IV, subcutánea e intramuscular (148,149). Nosotros hemos considerado esta recomendación, a efectos del estudio, dado que los pts. ya llevaban días con MTD-IV o subcutánea por lo que la distribución corporal rápida de la metadona se realiza rápidamente gracias a su alta liposolubilidad y se habría conseguido por ambas vías tras unos días de administración.

Por último, un entorno protegido como en el que se ha desarrollado el estudio podría considerarse una limitación añadida a la hora de extrapolar los resultados a otros ámbitos sanitarios. La realización de este proyecto en hospitales de tercer nivel y con todas las garantías de seguridad para el paciente no refleja esta intervención en entornos menos seguros como puede ser la atención domiciliaria. Sin embargo, a tenor de los resultados obtenidos, creemos que poder utilizar una ratio de conversión más conservadora puede aportar más seguridad a aquellos facultativos que por las necesidades del paciente tengan que administrar MTD-P y posteriormente pasar a MTD-O en el domicilio.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES FINALES

La ratio de conversión de MTD-P a MTD-O 1:1.2 muestra menos toxicidad con un grado de control del dolor similar a la ratio 1:2.

No se han obtenido datos suficientes para establecer una ratio de conversión representativa al séptimo día tras el cambio.

No se han encontrado factores que justifiquen las diferencias encontradas de “éxito” vs “fracaso” en la ratio 1:2.

Recomendamos el uso de esta ratio en aquellos pts. en los que a criterio clínico se considere adecuado pasar MTD-P a MTD-O.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

El siguiente listado de referencias ha sido realizado siguiendo la guía de estilo de la National Library of Medicine (197).

1. Programmes. World Health Organization. [Internet] World Health Organization. 2016. Cancer; [Cited 2016 Mar 27]. Available from: <http://www.who.int/cancer/en/>.
2. Daut RL, Cleeland CS. The prevalence and severity of pain in cancer. *Cancer*. 1982 Nov 1;50(9):1913–8.
3. Bonica JJ. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5(6):368–74.
4. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*. 1996;64(1):107–14.
5. Porta-Sales J, Nabal-Vicuna M, Vallano A, Espinosa J, Planas-Domingo J, Verger-Fransoy E, et al. Have We Improved Pain Control in Cancer Patients? A Multicenter Study of Ambulatory and Hospitalized Cancer Patients. *J Palliat Med*. 2015 Nov;18(11):923–32.
6. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, et al. Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med*. 1994 Mar 3;330(9):592–6.
7. Larue F, Colleau SM, Brasseur L, Cleeland CS. Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*. 1995;310(6986):1034–7.
8. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva: World Health Organization; 1996. 79p.
9. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987 Feb 15;59(4):850–6.

10. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain*. 1995 Oct;63(1):65–76.
11. Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer*. 1999;85(8):1849–58.
12. Nabal M, Librada S, Redondo MJ, Pigni A, Brunelli C, Caraceni A. The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med*. 2012 Jun;26(4):305–12.
13. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Apr 3;309(13):1359–67.
14. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Jan;7:CD008242.
15. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane database Syst Rev*. 2013 Jan;11:CD010567.
16. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):553–9.
17. Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2005 Jan;(1):CD005178.
18. Smyth CE, Jarvis V, Poulin P. Brief review : Neuraxial analgesia in refractory malignant pain. *Can J Anaesth = J Can d'anesthésie*. 2014 Feb;61(2):141–53.
19. Vargas-Bermúdez A, González-Barboteo J, Casals Merchán M. Uso prolongado de catéter epidural para el manejo paliativo de un paciente con dolor oncológico refractario. *Med Paliat*. 2015 May. doi: 10.1016/j.medipa.2015.03.004[Epub ahead of print].
20. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 Jan;5:CD003188.
21. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: A systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliat Med*. 2016 Mar 22; doi:10.1177/0269216316639793 [Epub ahead of print].

22. Roqué I Figuls M, Martínez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Jan;(7):CD003347.
23. Kristensen A, Vagnildhaug OM, Grønberg BH, Kaasa S, Laird B, Solheim TS. Does chemotherapy improve health-related quality of life in advanced pancreatic cancer? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Mar;99:286–98.
24. McDonald R, Chow E, Rowbottom L, Bedard G, Lam H, Wong E, et al. Quality of life after palliative radiotherapy in bone metastases: A literature review. *J Bone Oncol*. 2015 Mar;4(1):24–31.
25. Vargas-Bermúdez A, González-Barboto J. Tratamiento paliativo de las metástasis óseas dolorosas mediante ultrasonidos focalizados guiados por resonancia magnética. Revisión sistemática. *Med Paliat*. 2015 Jul. DOI: 10.1016/j.medipa.2015.03.004[Epub ahead of print].
26. Callstrom MR, Dupuy DE, Solomon SB, Beres RA, Littrup PJ, Davis KW, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of painful metastases involving bone: multicenter trial. *Cancer*. 2013 Mar 1;119(5):1033–41.
27. Bruera E, Legris MA, Kuehn N, Miller MJ. Hypodermoclysis for the administration of fluids and narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1990 Aug;5(4):218–20.
28. Anderson SL, Shreve ST. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):1015–23.
29. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):578–96.
30. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev*. 2006 Jun;32(4):304–15.
31. Beaver WT, Wallenstein SL, Houde RW, Rogers A. A clinical comparison of the analgesic effects of methadone and morphine administered intramuscularly, and of orally and parenterally administered methadone. *Clin Pharmacol Ther*. 1967 May-Jun;8(3):415–26.
32. Grabinski PY, Kaiko RF, Rogers AG, Houde RW. Plasma levels and analgesia following deltoid and gluteal injections of methadone and morphine. *J Clin Pharmacol*. 1983 Jan;23(1):48–55.
33. De Conno F, Ripamonti C, Gamba A, Prada A, Ventafridda V. Treatment of postoperative pain: comparison between administration at fixed hours and “on

- demand” with intramuscular analgesics. *Eur J Surg Oncol*. 1989 Jun;15(3):242–6.
34. Nabal-Vicuña M, Canal Sotelo J. Cambio de vía de administración de un mismo opioide. In: González-Barboteo J, Porta-Sales J, Trelis-Navarro J, Gomez-Batiste X, editors. *Manual de Rotación de Opioides en el Paciente Oncológico*. 1ª ed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2012. p. 183–97.
 35. Bruera E, Fainsinger R, Moore M, Thibault R, Spoldi E, Ventafridda V. Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain*. 1991 May;45(2):141–3.
 36. Mathew P, Storey P. Subcutaneous methadone in terminally ill patients: manageable local toxicity. *J Pain Symptom Manage*. 1999 Jul;18(1):49–52.
 37. Glare P. Problems with opiates in cancer pain: parenteral opioids. *Support Care Cancer*. 1997 Nov;5(6):445–50.
 38. 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 Feb;13(2):e58–68.
 39. Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med*. 2003;17(3):248–56.
 40. Weschules DJ, Bain KT. A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain. *Pain Med*. 2008;9(5):595–612.
 41. Dale O, Moksnes K, Kaasa S. European Palliative Care Research Collaborative pain guidelines: opioid switching to improve analgesia or reduce side effects. A systematic review. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):494–503.
 42. Duttaroy A, Yoburn BC. The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. *Anesthesiology*. 1995 May;82(5):1226–36.
 43. 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 Feb 14;223(1):5–8.
 44. Hagen NA, Fisher K, Stiles C. Sublingual methadone for the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Palliat Med*. 2007;10(2):331–7.
 45. 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 Sep;274(3):1263–70.
 46. Schroder W, Vry JD, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2010 Sep;14(8):814–21.

47. Garzón J. N, Sánchez-Blázquez P. Mecanismos de la tolerancia a los opioides en el control del dolor. *Med Pal.* 2008;40:389–430.
48. Raehal KM, Schmid CL, Groer CE, Bohn LM. Functional selectivity at the mu-opioid receptor: implications for understanding opioid analgesia and tolerance. *Pharmacol Rev.* 2011;63(4):1001–19.
49. Rodriguez-Munoz M, de la Torre-Madrid E, Sanchez-Blazquez P, Garzon J. Morphine induces endocytosis of neuronal mu-opioid receptors through the sustained transfer of Galpha subunits to RGSZ2 proteins. *Mol Pain.* 2007 Jul 17;3:19.
50. Mercer SL, Coop A. Opioid analgesics and P-glycoprotein efflux transporters: a potential systems-level contribution to analgesic tolerance. *Curr Top Med Chem.* 2011;11(9):1157–64.
51. Ho S-T, Wang J-J, Huang J-C, Lin M-T, Liaw W-J. The magnitude of acute tolerance to morphine analgesia: concentration-dependent or time-dependent? *Anesth Analg.* 2002 Oct;95(4):948–51.
52. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching in cancer pain: From the beginning to nowadays. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Mar;99:241-8
53. Porta-Sales J, Serrano-Bermúdez G. Mecanismo de acción de los opioides. In: González-Barboteo J, Porta-Sales J, Trelis-Navarro J, Gomez-Batiste X, editors. *Manual de Rotación de Opioides en el Paciente Oncológico.* 1ª ed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2012. p. 27–38.
54. Kharasch E. Role of P-glycoprotein in the intestinal absorption and clinical effects of morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Dec;74(6):543–54.
55. González-Barboteo J, Porta-Sales P, Trelis-Navarro J, Gómez-Batiste X, editors. *Manual de Rotación de Opioides en el Paciente Oncológico.* 1ª ed. Madrid: Enfoque Editorial S.C. ; 2012. 235p.
56. Shaiova L. The role of methadone in the treatment of moderate to severe cancer pain. *Support Cancer Ther.* 2005;2(3):176–80.
57. Payte J, Smith J, Woods J. Basic Pharmacology: How methadone works? The pharmacology of Opioids. National Alliance of Methadone Advocates Education Series [Internet]. 2001 Feb [cited 2016 Oct 25] (5.2)[8 p.]. Available from: http://www.methadone.org/namadocuments/es05basic_pharmacology_2.html
58. Fishman SM, Wilsey B, Mahajan G, Molina P. Methadone reincarnated: novel clinical applications with related concerns. *Pain Med.* 2002;3(4):339–48.
59. Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain.* 1993 Feb;52(2):137–47.

60. 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 Mar 10;187(3):165–8.
61. 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 Feb 14;223(1):5–8.
62. Sawe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokinet*. 1986;11(2):87–106.
63. 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 Jun;25(3):297–312.
64. Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*. 2004;50(6):551–9.
65. Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain*. 1997;70(2-3):109–15.
66. Verebely K, Volavka J, Mule S, Resnick R. Methadone in man: pharmacokinetic and excretion studies in acute and chronic treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 1975;18(2):180–90.
67. Weschules DJ, Bain KT, Richeimer S. Actual and potential drug interactions associated with methadone. *Pain Med*. 2008;9(3):315–44.
68. Rostami-Hodjegan A, Wolff K, Hay AW, Raistrick D, Calvert R, Tucker GT. Population pharmacokinetics of methadone in opiate users: characterization of time-dependent changes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999 Jul;48(1):43–52.
69. Bellward GD, Warren PM, Howald W, Axelson JE, Abbott FS. Methadone maintenance: effect of urinary pH on renal clearance in chronic high and low doses. *Clin Pharmacol Ther*. 1977 Jul;22(1):92–9.
70. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med*. 2011 Jul;25(5):525–52.
71. Mercadante S, Casuccio A, Calderone L. Rapid switching from morphine to methadone in cancer patients with poor response to morphine. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3307–12.
72. 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(5):269–76.

73. Haroutiunian S, McNicol ED, Lipman AG. Methadone for chronic non-cancer pain in adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2012 Jan;11:CD008025.
74. Nicholson AB. Methadone for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4)(4):CD003971.
75. Good P, Afsharimani B, Movva R, Haywood A, Khan S, Hardy J. Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014 Sep;28(3):197–205.
76. Mercadante S, Sapio M, Serretta R. Treatment of pain in chronic bowel subobstruction with self-administration of methadone. *Support Care Cancer.* 1997 Jul;5(4):327–9.
77. Laroche F, Rostaing S, Aubrun F, Perrot S. Pain management in heroin and cocaine users. *Joint Bone Spine.* 2012 Oct;79(5):446–50.
78. 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 Oct 6;6:9.
79. Juan G, Ramón M, Valia JC, Cortijo J, Rubio E, Morcillo E, et al. Palliative treatment of dyspnea with epidural methadone in advanced emphysema. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3322–8.
80. Sabatowski R, Kasper SM, Radbruch L. Patient-controlled analgesia with intravenous L-methadone in a child with cancer pain refractory to high-dose morphine. *J Pain Symptom Manage.* 2002 Jan;23(1):3–5.
81. Rasmussen VF, Lundberg V, Jespersen TW, Hasle H. Extreme doses of intravenous methadone for severe pain in two children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2015 Jun;62(6):1087–90.
82. 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(2):141–6.
83. 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.
84. 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(1):185–92.
85. Taberna M, González-Barboteo J. Metadona. In: González Barboteo J, Porta-Sales J, Trelis-Navarro J, Gomez-Batiste X, editors. *Manual de Rotación de Opioides en el Paciente Oncológico.* 1ª ed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2012. p. 67–77.

86. 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 Apr;15(4):321–37.
87. 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 Oct;18(4):303–9.
88. 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(1):49–56.
89. Makin MK. Subcutaneous methadone in terminally-ill patients. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Apr;19(4):237–8.
90. Böhrer H, Schmidt H. Comment on Bruera et al., Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers, *Pain*, 45 (1991) 141-143. *Pain*. 1992 Sep;50(3):373.
91. Walker PW, Klein D, Kasza L. High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases. *Pain*. 2003 Jun;103(3):321–4.
92. 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(1):33–8.
93. Price LC, Wobeter B, Delate T, Kurz D, Shanahan R. Methadone for pain and the risk of adverse cardiac outcomes. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Sep;48(3):333–42.e1.
94. Sarhill N, Davis MP, Walsh D, Nouneh C. Methadone-induced myoclonus in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001;18(1):51–3.
95. Ito S, Liao S. Myoclonus associated with high-dose parenteral methadone. *J Palliat Med*. 2008 Jul;11(6):838–41.
96. Lussier D, Cruciani RA. Choreiform movements after a single dose of methadone. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(2):688–91.
97. Bush E, Miller C, Friedman I. A case of serotonin syndrome and mutism associated with methadone. *J Palliat Med*. 2006;9(6):1257–9.
98. Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone Use and the Risk of Hypoglycemia for Inpatients With Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jan;51(1):79–87.e1.
99. Herrlin K, Segerdahl M, Gustafsson LL, Kalso E. Methadone, ciprofloxacin, and adverse drug reactions. *Lancet*. 2000 Dec16;356(9247):2069–70.

100. Begré S, von Bardeleben U, Ladewig D, Jaquet-Rochat S, Cosendai-Savary L, Golay KP, et al. Paroxetine increases steady-state concentrations of (R)-methadone in CYP2D6 extensive but not poor metabolizers. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Apr;22(2):211–5.
101. Kreek MJ, Garfield JW, Gutjahr CL, Giusti LM. Rifampin-induced methadone withdrawal. *N Engl J Med*. 1976 May 13;294(20):1104–6.
102. Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, Jaffery NF, Benowitz NL. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med*. 1981 Mar;94(3):349–51.
103. Liu SJ, Wang RI. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry*. 1984 Oct;141(10):1287–8.
104. Bouër R, Barthe L, Philibert C, Tournaire C, Woodley J, Houin G. The roles of P-glycoprotein and intracellular metabolism in the intestinal absorption of methadone: in vitro studies using the rat everted intestinal sac. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999 Jan;13(4):494–500.
105. Nilsson MI, Widerlöv E, Meresaar U, Anggård E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982 Jan;22(4):337–42.
106. Preston KL, Griffiths RR, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA. Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther*. 1984 Oct;36(4):534–41.
107. Ernst E, Bartu A, Popescu A, Ileutt KF, Hansson R, Plumley N. Methadone-related deaths in Western Australia 1993-99. *Aust N Z J Public Health*. 2002 Aug;26(4):364–70.
108. Piguet V, Desmeules J, Ehret G, Stoller R, Dayer P. QT interval prolongation in patients on methadone with concomitant drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2004 Aug;24(4):446–8.
109. Woosley, RL and Romero, KA. QTdrugs List [Internet] Oro Valley (AZ) AZCERT.2013 [Updated 2016 April 7, cited 2016 Apr 13]. Available from: <https://crediblemeds.org/blog/changes-crediblemeds-lists1/>.
110. Ferrer-Brechner T, Ganz P. Combination therapy with ibuprofen and methadone for chronic cancer pain. *Am J Med*. 1984 Jul 13;77(1A):78–83.
111. Mercadante S, Sapiro M, Caligara M, Serretta R, Dardanoni G, Barresi L. Opioid-sparing effect of diclofenac in cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Jul;14(1):15–20.
112. Cichewicz DL, Martin ZL, Smith FL, Welch SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol: dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 May;289(2):859–67.

113. Spaner D. Effectiveness of the buccal mucosa route for methadone administration at the end of life. *J Palliat Med.* 2014 Nov;17(11):1262–5.
114. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Nov;72(5):536–45.
115. 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 Oct;6(8):841–3.
116. 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 Jun;6(2):165–76.
117. 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 Mar;9(2):73–83.
118. González-Barboto J, Porta-Sales J, Sánchez D, Tuca A, Gómez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2008;22(3):200–5.
119. Centeno C, Vara F. Intermittent subcutaneous methadone administration in the management of cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2005;19(2):7–12.
120. Lauretti GR, Rizzo CC, Mattos AL, Rodrigues SW. Epidural methadone results in dose-dependent analgesia in cancer pain, further enhanced by epidural dexamethasone. *Br J Cancer.* 2013 Feb 5;108(2):259–64.
121. Porta Sales J, Rodríguez Mesa D, Sala Rovira C. Dolor. Conceptos básicos. In: Porta-Sales J, Gomez-Batiste X, Tuca-Rodríguez A, editors. *Manual de Control de Síntomas en el Paciente con Cáncer Avanzado y Terminal.* 3^a ed. Madrid: Enfoque Editorial S.C.; 2013. p. 41–100.
122. González-Barboto J, Trelis-Navarro J, Tuca-Rodríguez A, Gómez-Batiste X. Opioid rotation: A therapeutic choice in the management of refractory cancer pain. *Med Clin (Barc).* 2010;135(13):617–22.
123. Mercadante S, Ferrera P, Arcuri E. The use of fentanyl buccal tablets as breakthrough medication in patients receiving chronic methadone therapy: an open label preliminary study. *Support Care Cancer.* 2011 Mar;19(3):435–8.
124. Mercadante S, Caraceni A. Conversion ratios for opioid switching in the treatment of cancer pain: a systematic review. *Palliat Med.* 2011 Jul;25(5):504–15.

125. McLean S, Twomey F. Methods of Rotation From Another Strong Opioid to Methadone for the Management of Cancer Pain: A Systematic Review of the Available Evidence. *J Pain Symptom Manage*. 2015 Aug;50(2):248–59.e1.
126. 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 Nov;16(11):3656–61.
127. Benitez-Rosario MA, Salinas-Martin A, Aguirre-Jaime A, Perez-Mendez L, Feria M. Morphine-methadone opioid rotation in cancer patients: analysis of dose ratio predicting factors. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jun;37(6):1061–8.
128. Tse DM, Sham MM, Ng DK, Ma HM. An ad libitum schedule for conversion of morphine to methadone in advanced cancer patients: an open uncontrolled prospective study in a Chinese population. *Palliat Med*.2003 Mar;17(2):206–11.
129. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer*. 1996;78(4):852–7.
130. 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 Oct;16(10):3216–21.
131. Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Cancer*.1998 Mar 15;82(6):1167–73.
132. Fredheim OMS, Kaasa S, Dale O, Klepstad P, Landrø NI, Borchgrevink PC. Opioid switching from oral slow release morphine to oral methadone may improve pain control in chronic non-malignant pain: a nine-month follow-up study. *Palliat Med*. 2006 Jan;20(1):35–41.
133. Moksnes K, Kaasa S, Paulsen Ø, Rosland JH, Spigset O, Dale O. Serum concentrations of opioids when comparing two switching strategies to methadone for cancer pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Aug;68(8):1147–56.
134. Mancini I, Lossignol DA, Body JJ. Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Curr Opin Oncol*.2000 Jul;12(4):308–13.
135. Moryl N, Santiago-Palma J, Kornick C, Derby S, Fischberg D, Payne R, et al. Pitfalls of opioid rotation: substituting another opioid for methadone in patients with cancer pain. *Pain*. 2002;96(3):325–8.
136. Walker PW, Palla S, Pei BL, Kaur G, Zhang K, Hanohano J, et al. Switching from methadone to a different opioid: what is the equianalgesic dose ratio? *J Palliat Med*.2008 Oct;11(8):1103–8.

137. Prommer E. Rotating methadone to other opioids: a lesson in the mechanisms of opioid tolerance and opioid-induced pain. *J Palliat Med.* 2006 Apr;9(2):488–93.
138. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer.* 2001 Mar 2;84(5):587–93.
139. Manfredi PL, Borsook D, Chandler SW, Payne R. Intravenous methadone for cancer pain unrelieved by morphine and hydromorphone: clinical observations. *Pain.* 1997 Mar;70(1):99–101.
140. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, Schulman G, Thaler HT, Keefe DL, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain.* 2003 Oct;105(3):499–506.
141. Manfredi PL, Gonzales GR, Payne R. Reversible spastic paraparesis induced by high-dose intravenous methadone. *J Pain.* 2001 Feb;2(1):77–9.
142. Hum A, Fainsinger RL, Bielech M. Subcutaneous methadone--an issue revisited. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(6):573–5.
143. Richlin DM, Reuben SS Postoperative pain control with methadone following lower abdominal surgery. *J Clin Anesth.* 1991 Mar-Apr;3(2):112-6.
144. 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 May;47(5):565–77.
145. Twycross R, Wilcock A, Howard P, editors. *Palliative Care Formulary.* 5th ed. Nottingham (GB). Palliativedrugs.com Ltd; 2014. 847p.
146. Sekine R, Obbens EAMT, Coyle N, Inturrisi CE. The Successful Use of Parenteral Methadone in a Patient with a Prolonged QTc Interval. *J Pain Symptom Manage.* 2007 Nov;34(5):566–9.
147. Syrmiss W, Good P, Wootton J, Spurling G. Opioid conversion ratios used in palliative care: is there an Australian consensus? *Intern Med J.* 2014 May;44(5):483–9.
148. Derby S, Chin J, Portenoy RK. Systemic Opioid Therapy for Chronic Cancer Pain. *CNS Drugs.* 1998;9(2):99–109.
149. Morley J, Makin M. The use of methadone in cancer pain poorly responsive to other opioids. *Pain Rev.* 1998 Apr 1;5(1):51–8.
150. Mercadante S, Ferrera P, Arcuri E, Casuccio A. Opioid-induced hyperalgesia after rapid titration with intravenous morphine: Switching and re-titration to intravenous methadone. *Ann Palliat Med.* 2012 Apr;1(1):10–3.

151. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A, Intravaia G, Mangione S. Frequency, indications, outcomes, and predictive factors of opioid switching in an acute palliative care unit. *J Pain Symptom Manage*.2009;37(4):632–41.
152. González-Barboteo J, Alentorn XG-B, Manuel FAC, Candel VA, Eito MAP, Sánchez-Magro I, et al. Effectiveness of opioid rotation in the control of cancer pain: the ROTODOL study. *J Opioid Manag*. Weston Medical Publishing; 2014 Jan;10(6):395–403.
153. González-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 Nov 6;135(13):617–22.
154. Taberna M, Villavicencio-Chávez C, González-Barboteo J. [Use of methadone in the elderly with cancer pain: a systematic review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. Jan;49(3):129–36.
155. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Villavicencio-Chávez C, Llorens-Torromé S, González-Barboteo J. Efficacy and Safety of Methadone as a Second-Line Opioid for Cancer Pain in an Outpatient Clinic: A Prospective Open-Label Study. *Oncologist*. 2016 Aug;21(8):981–7.
156. Gómez-Batiste X, Martínez-Muñoz M, Blay C, Amblàs J, Vila L, Costa X. [Identification of people with chronic advanced diseases and need of palliative care in sociosanitary services: elaboration of the NECPAL CCOMS-ICO© tool]. *Med Clin (Barc)*. 2013 Mar 16;140(6):241–5.
157. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*.2010;363(8):733–42.
158. Shin J, Temel J. Integrating palliative care: when and how? *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Jul;19(4):344–9.
159. 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 Oct 1;72(7):2266–72.
160. Mercadante S, Sapio M, Serretta R, Caligara M. Patient-controlled analgesia with oral methadone in cancer pain: preliminary report. *Ann Oncol*.1996;7(6):613–7.
161. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD). U.S. National Institutes of Health, Health & Human Services 1993 Jan 1 [cited 2016 Apr 14]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>.
162. Gonzalez-Barboteo J, Porta-Sales J, Sanchez D, Tuca A, Gomez-Batiste X. Conversion from parenteral to oral methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*.2008;22(3):200–5.

163. Mercadante S, Casuccio A, Fulfaro F, Groff L, Boffi R, Villari P, et al. Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients: a prospective study. *J Clin Oncol.*2001 Jun 1;19(11):2898–904.
164. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment--a review. *Int J Clin Pract.* 2009 Jul;63(7):1095–109.
165. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, et al. [Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain]. *Med Clín (Barc).* 2003 Jan 25;120(2):52–9.
166. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain.* 1995 May;61(2):277–84.
167. U.S.Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events [Internet].Version 4.0. National Cancer Institute; 2009 May 28 [Revised 2010 Jun 14, cited 2016 Apr 14]. Available from: <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
168. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. eCIE-Maps - CIE-9-MC [Internet].Ciempozuelos (ES). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Secretaría General Técnica. 2013[cited 2016 Apr 14]. 1582 p. Available from: https://eciemaps.mspsi.es/ecieMaps/browser/index_9_mc.html
169. Rodríguez-Martos A, Navarro R, Vecino C, Pérez R. Validación de los cuestionarios KFA(CBA) y CAGE para el diagnóstico del alcoholismo. *Droga-Alcohol.* 1986;11:132–9.
170. Anderson F, Downing GM, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative performance scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care.*1996;12(1):5–11.
171. Nekolaichuk CL, Fainsinger RL, Lawlor PG. A validation study of a pain classification system for advanced cancer patients using content experts: the Edmonton Classification System for Cancer Pain. *Palliat Med.*2005 Sep;19(6):466–76.
172. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onis Vilches MC, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Spanish language adaptation and validation of the Pfeiffer's questionnaire (SPMSQ) to detect cognitive deterioration in people over 65 years of age. *Med Clin (Barc).*2001 Jun 30;117(4):129–34.
173. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, et al. Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.*1999;17(4):240–7.

174. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353–70.
175. Díaz-Rubio E, Pérez-Segura P, Layos Romero L, editors. *Oncomecum 2011*. Sociedad Española de Oncología Médica. 4^a ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2011.352p.
176. Løhre ET, Klepstad P, Bennett MI, Brunelli C, Caraceni A, Fainsinger RL, et al. From “Breakthrough” to “Episodic” Cancer Pain? A European Association for Palliative Care Research Network Expert Delphi Survey Towards a Common Terminology and Classification of Transient Cancer Pain Exacerbations. *J Pain Symptom Manage*. 2016 Jun;51(6):1013-9.
177. Institut Hospital del Mar d’Investigacions Mèdiques [Internet]. [cited 2016 Oct 12]. Available from: <https://www.imim.cat>.
178. Agency EM. NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96) [Internet]. London; European Medicines Agency; 1998 Set [cited 2016 October 24] 37 p. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf.
179. Committee for Proprietary Medicinal Products. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority.[Internet] London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; 2000 Jul [cited 2016 October 24] 11 p. Available form: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf.
180. LeBaron V, Brody J, Lee EM, Hardin C, Snyder L. Transitioning a cancer patient from high-dose intravenous hydromorphone therapy to intravenous methadone. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011 Jan;25(4):356–61.
181. Manfredi PL, Houde RW. Prescribing methadone, a unique analgesic. *J Support Oncol*. 2003 Set-Oct;1(3):216–20.
182. Centeno C, Vara F. Intermittent subcutaneous methadone administration in the management of cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2005 Jan;19(2):7–12.
183. Oneschuk D, Bruera E. Respiratory depression during methadone rotation in a patient with advanced cancer. *J Palliat Care*.2000;16(2):50–4.
184. Paulozzi L, Mack K, Jones C. Vital Sings: Risk of Overdose from Methadone Used for Pain Relief- United Staes, 1999-2010. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(26):493–7.

185. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain*.2008 Nov;12(8):1040–6.
186. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ*.2001;323(7308):334–6.
187. Lasheen W, Walsh D, Mahmoud F, Sarhill N, Rivera N, Davis M, et al. The intravenous to oral relative milligram potency ratio of morphine during chronic dosing in cancer pain. *Palliat Med*.2010;24(1):9–16.
188. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, et al. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol*. 1998 Oct;16(10):3222–9.
189. Hanna M, Thippawong J, Group 118 Study. A randomized, double-blind comparison of OROS(R) hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care*.2008 Oct 31;7:17.
190. Wallace M, Moulin DE, Rauck RL, Khanna S, Tudor IC, Skowronski R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of OROS hydromorphone in patients with chronic pain. *J Opioid Manag*.2009;5(2):97–105.
191. Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M. Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*.1996 Mar;64(3):527–34.
192. Freye E, Anderson-Hillemacher A, Ritzdorf I, Levy J V. Opioid rotation from high-dose morphine to transdermal buprenorphine (Transtec) in chronic pain patients. *Pain Pract*. 2007 Jun;7(2):123–9.
193. Gálvez R, Schäfer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther*. 2013 Mar;30(3):229–59.
194. Mercadante S, Porzio G, Aielli F, Adile C, Verna L, Ficorella C, et al. Opioid switching from and to tapentadol extended release in cancer patients: conversion ratio with other opioids. *Curr Med Res Opin*. 2013 Jun;29(6):661–6.
195. Bruera E, Sweeney C. Methadone use in cancer patients with pain: a review. *J Palliat Med*. 2002 Feb;5(1):127–38.
196. Grochow L, Sheidler V, Grossman S, Green L, Enterline J. Does intravenous methadone provide longer lasting analgesia than intravenous morphine? A randomized, double-blind study. *Pain*. 1989 Aug;38(2):151–7.
197. Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD):

National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2015 Oct 2; cited 2016 Oct 20]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

10. ANEXOS



10. ANEXOS

Anexo I. Protocolo del estudio versión 7

Se adjunta documento.

Anexo II. Ficha técnica de Eptadone©

Se adjunta documento anexo.

Anexo III. Ficha técnica de Metasedin© inyectable

Se adjunta documento.

Anexo IV. Plan Normalizado de Trabajo para adquisición, almacenamiento y dispensación de los medicamentos de estudio

CIRCUITO DE MEDICACION DE ENSAYO

- La **adquisición** del medicamento del ensayo (metadona solución = Eptadone®) por el Servicio de Farmacia hospitalaria, se hará siguiendo el circuito habitual de adquisición de estupefacientes a proveedores externos descrito en el PNT para la dispensación, adquisición y control de medicamentos estupefacientes y psicotrópicos del Servicio de Farmacia ICO DyR. (PNT/ESTUP/ICO-DyR)
- Su **almacenamiento** se realizará en la caja fuerte que se encuentra en el almacén general del servicio de farmacia para los fármacos estupefacientes. La custodia de la llave de la caja fuerte corresponde al personal del servicio de farmacia y cuando la farmacia hospitalaria esta cerrada queda a cargo del personal de seguridad del hospital. Si durante este tiempo fuese preciso acceder a dicha medicación se contactará con la Cap de enfermería de guardia que autorizará a una enfermera para que, acompañada por el personal de seguridad del centro, pueda coger la medicación necesaria. En todos los casos, se deberá dejar copia de la hoja de prescripción de la medicación recogida dentro de la caja fuerte.
- La **dispensación** de la medicación de ensayo clínico se realizará por el farmacéutico o colaborador autorizado.
El investigador editará una hoja de prescripción (ver anexo 1) donde se recogerán los datos y código del paciente, así como datos de dispensación y devolución que aseguren un control de la trazabilidad del fármaco dispensado.
Antes de dispensar la medicación se comprobará:
 - Correcta identificación del paciente
 - Correcta identificación del EC a que corresponde
 - Correcta identificación de la medicación prescrita
 - La cantidad correcta de medicación que hay que dispensarAnte cualquier duda en la dispensación de la medicación se contactará con el investigador.
Se anotará en los frascos de medicación dispensada, la fecha de dispensación y las iniciales del paciente.
En la hoja de prescripción se registrará:
 - la medicación dispensada
 - la cantidad dispensada
 - el lote y la caducidad de la medicación dispensada
 - fecha de la dispensación
 - firma de la persona que realiza la dispensaciónSe guardará copia de la receta para poder realizar la contabilidad del fármaco en investigación, según protocolo establecido para ensayos clínicos descrito en el PNT para la gestión de muestras de investigación clínica del Servicio de Farmacia ICO-DyR (PNT/GMIC/ICO-DyR)
- Todas la medicación de ensayo que no fuese utilizada será destruida siguiendo la normativa vigente y circuito habitual.

Anexo V. Modelo de hoja de prescripción de medicación

**ENSAYO CLINICO MULTICENTRICO ALEATORIZADO SIMPLE CIEGO
COMPARATIVO ENTRE DOS RATIOS DE CONVERSION DE METADONA
PARENTERAL A METADONA ORAL EN PACIENTES CON CANCER
AVANZADO Y DOLOR ONCOLOGICO**

Nombre:
Apellidos:
NHC:

Código Paciente: _____

CodiFar:

FARMACO _____ mg/día; Vía de administración: _____

Del día : ___/___/___ al día : ___/___/___

Fdo: Dr. / Cód. Fecha:/...../.....

DISPENSACIÓN FARMACIA

Cantidad entregada y unidades (caja, viales, botes):
.....

Lote y Cad.:
.....

Fdo.: / Cód.

Cantidad devuelta y unidades (caja, viales, botes):
.....

Fdo.: / Cód.

Anexo VI. Modelo de hoja de registro de la medicación.

REGISTRO DE ADMINISTRACIÓN DE LA MEDICACIÓN DE ESTUDIO (POR PACIENTE)

Código estudio	RATIOMTD-010810	Nº EudraCT	2010-024092-39
Promotor	Dr. Jesús González Barboteo		
Investigador principal	Dr. Jesús González Barboteo		
Nombre centro	Institut Català D'Oncologia	Código centro	01
Nº historia clínica		Nº aleatorización	

ADMINISTRACIÓN

Nº visita	Fecha	Nombre producto	Nº lote	Fecha caducidad	Vía (intravenosa u oral)	Dosis	Unidades (viales, cajas, botes)	Iniciales administrador	Firma administrador

DEVOLUCIÓN

Fecha	Nombre producto	Cantidad devuelta	Unidades (viales, cajas, botes)	Iniciales retornador	Firma retornador	Iniciales receptor	Firma receptor

Anexo VII. CRD en formato físico del investigador

Se adjunta en documento anexo. Como se ha comentado a lo largo del documento gracias a las ayudas conseguidas se realizó un CRD electrónico. El documento aquí presentado corresponde al CRD en formato físico que se utilizó como base para realizar el CRD electrónico.

Anexo VIII. CRD en formato físico del evaluador

Se adjunta en documento anexo. Como se ha comentado a lo largo del documento gracias a las ayudas conseguidas se realizó un CRD electrónico. El documento aquí presentado corresponde al CRD en formato físico que se utilizó como base para realizar el CRD electrónico.

Anexo IX. Escalas utilizadas durante el estudio

Se adjunta documento.

Anexo X. Formulario de notificación de reacción adversa grave

Formulario de notificación de reacción adversa grave e inesperada ocurrida en España

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAIS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE		
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO		

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.
2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

- Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.
2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).
 7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.
 - 8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.
 14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.
 15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).
 17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien "voluntario sano" en caso de tratarse de tal.
 19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.
 22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

Anexo XI. Hoja de información a enfermería

ESTUDIO RATIOMTD

TÍTULO:

'ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO SIMPLE CIEGO COMPARATIVA ENTRE DOS RATIOS DE CONVERSIÓN DE METADONA PARENTERAL A METADONA ORAL EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO Y DOLOR ONCOLÓGICO'

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Actualmente en todas las guías de administración de opioides, en pacientes con características similares a los de nuestro servicio, se recomienda el ratio de conversión de metadona EV a VO sea de 1:2, es decir, por cada milígramo de metadona EV a administrar se darán dos miligramos de metadona VO (pe. Si lleva una pauta de 12 mg EV/24h cuando se rote a VO se convertirán en 24mg/24h o sea 8mg/8h VO).

El hecho que es que, siguiendo este ratio, la mitad de los pacientes que se rotan tienen efectos secundarios; somnolencia, náuseas, vómitos, desorientación, mioclonias... lo que ha provocado que se recomiende su manejo exclusivamente a personal experto.

La experiencia en nuestro servicio desde hace años ha sido rotar a VO con el ratio 1:1.2, es decir, por cada milígramo de metadona EV se dará 1.2mg VO (pe. Si lleva una pauta de 12mg EV/24h se convertirán en 14.4 ≈ 15mg/24h, o sea 5mg/8h VO).

Con esta disminución del ratio se consigue igualmente control del dolor y desaparición de los efectos secundarios en la mayoría de los casos.

El objetivo del estudio es comparar los dos ratios para describir, dentro del entorno de un ensayo clínico, las ventajas del uso del ratio 1:1.2

TAREAS DE LA ENFERMERA QUE TIENE ASIGNADO UN PACIENTE INCLUIDO EN EL ENSAYO:

Cuando el médico identifica un paciente candidato a incluirse en el ensayo, le informa y le invita a participar.

El paciente estará incluido en el estudio un total de 5 días (-2, -1/0, +1,+2, y +3)

DÍA -2

El paciente candidato tiene pauta de infusión endovenosa de METASEDIN, y está con el dolor controlado (dolor promedio ≤ 4 y dosis extras de ≤ 3 en las últimas 24h). Se le invita a participar y firma consentimiento.

El médico rellena una receta especial y se baja a farmacia a solicitar medicación especial que está etiquetada y contada.

En el momento de cambio de la infusión (a las 12h) se carga con medicación de ensayo (fijaros que la medicación tiene en la caja las iniciales del paciente) y se firma la hoja de la caja negra de Administrador de medicación (nombre, lote, caducidad...). También se firma la hoja de medicación habitual de enfermería.

La medicación del ensayo se guarda siempre en una caja negra que hay en el control de enfermería. Los envases y las ampollas vacías se dejan siempre dentro de la caja.

Día -1/0

Es el día de la rotación de vía. Ese día es cuando se le asigna al paciente una rama, es decir, o la rama 1:2 o la rama 1:1.2 (se hace por azar). El médico rellena de nuevo la receta específica del estudio y se baja a farmacia donde nos darán los botes de EPTADONE que necesitaremos los próximos tres días.

A las 12h se para la infusión de METASEDIN y a las 16h se inicia el EPTADONE c/8h vía oral. De nuevo cogemos la medicación de la caja negra y dejaremos los botes vacíos en la misma caja.

Firmaremos la hoja de Administradores de medicación. Una línea por cada dosis administrada y además en nuestro libro habitual.

Día +1 +2 y Día +3

Seguimos con la misma pauta, siempre atentos a los efectos secundarios, sobre todo en los pacientes que han sido asignados a la rama 1:2 (lo veremos porque la dosis de EPTADONE VO será el doble de la dosis que llevaba de METASEDIN EV).

Al completar el estudio el paciente habrá recibido de medicación de ensayo: 1 día EV (1 dosis) y 3 días VO (9 dosis).

iiiiiiiATENCIÓN!!!!!!

- La pauta de medicación se debe mantener estable durante todo el estudio.
- No se pueden cambiar ni el tipo de medicación ni la vía de administración.
- Con el objetivo de evitar cambios se dejarán pautados todas las medicaciones extras que se puedan necesitar.
- Al completar el estudio el paciente continuará con la misma pauta analgésica pero cogemos el EPTADONE del stock habitual y firmaremos sólo en nuestro libro.
- Si es necesario algún cambio o hay alguna incidencia se debe comentar al médico de guardia.
- Cada día, durante todo el estudio, vendrá una EVALUADORA CIEGA que le pasará unos cuestionarios al paciente y que NO DEBE SABER la dosis que tiene pautada, ni la rama en la que está, no cuantas dosis extras ha precisado el paciente.

Anexo XII. Notificación de aprobación del Comité de Ética e Investigación

Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El Dr. Enric Sospedra Martínez, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari de Bellvitge,

CERTIFICA

Que en su reunión de 10 de Febrero de 2011 (Acta 03/11) este Comité ha evaluado la propuesta del promotor el **Dr. Jesús González Barboteo del Servicio de Cuidados Paliativos del ICO L'Hospitalet**, para que se realice el ensayo clínico con nuestra referencia **AC131/10**, código de protocolo del promotor **RATIOMTD-010810**, núm. EudraCT **2010-024092-39**, versión 2 de fecha 19/01/11:

"ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO ALEATORIZADO SIMPLE CIEGO COMPARATIVO ENTRE DOS RATIOS DE CONVERSIÓN DE METADONA PARENTERAL A METADONA ORAL EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO Y DOLOR ONCOLÓGICO"

Y considera que:

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado es adecuado, incluyendo el modelo de hoja de información y consentimiento informado para pacientes del proyecto de investigación clínica versión 2 de fecha 19/01/11.
- El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiadas para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto, este CEIC acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

- **Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida**, por la Dra. María Nabal Vicuña
- **Institut Català d'Oncologia (ICO) de L'Hospitalet de Llobregat**, por el Dr. Jesús González Barboteo.



Hospital Universitari de
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat
Tel. 932 607 500
Fax 932 607 561
www.bellvitgehospital.cat

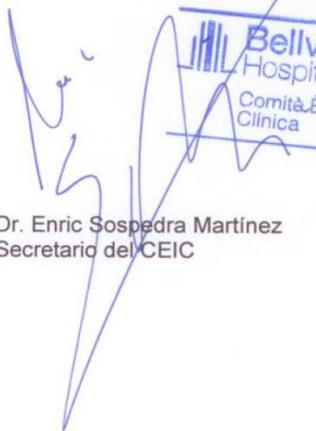
Que la composición actual del Comité Ético de Investigación Clínica es la siguiente:

Presidente	Dr. Pedro Fernández Viladrich	Médico-Enfermedades Infecciosas
Vicepresidente	Dra. Pilar Hereu Boher	Médico-Farmacología Clínica
Secretario	Dr. Enric Sospedra Martínez	Farmacia-Farmacia Hospitalaria
Vocales:	Dr. Josep M ^a Arnau de Bolós	Médico-Farmacología Clínica
	Dr. Enric Condom Mundo	Médico-Anatomía Patológica
	Dr. Francesc Esteve Urbano	Médico-Medicina Intensiva
	Sra. Consol Felip Farrás	Miembro laico-Docencia e Investigación
	Dra. Ana María Ferrer Artola	Farmacia-miembro Sanitario
	Dra. Margarita García Martín	Médico-Oncología Médica
	Dra. Laura Lladó Garriga	Médico-Cirugía General y Digestiva
	Sra. Sonia López Ortega	Graduado Social-Atención al Usuario
	Dra. Cristina Masuet Aumatell	Médico-Medicina Preventiva
	Dra. Francesca Mitjavila Villeró	Medicina-Medicina Interna
	Dra. Miriam Oms Arias	Farmacia-Farmacéutica Atención Primaria
	Dr. Joan Josep Queralt Jiménez	Jurista
	Dra. Glòria Remesar Navarro	Médico-Farmacología Clínica
	Sra. Rosa Solá Herrera	Enfermera-Enfermería

Que este Comité cumple la legislación española vigente sobre ensayos clínicos, así como las normas ICH y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Lo que firmo en L'Hospitalet de Llobregat, a 10 de Febrero de 2011.



Comitè Ètic d'Investigació
Clínica

Dr. Enric Sospedra Martínez
Secretario del CEIC



*Anexo XIII. Notificación de la aprobación de la realización del ensayo clínico
por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios*

2. Mar. 2011 10:55

AEMPS SGMUH AREA ENSAYOS CLINICOS

Nº7872 P. 1/3



SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

REFERENCIA: MUH/CLIN

FECHA: 24/02/2011

ASUNTO: RESOLUCION DE AUTORIZACIÓN DE ENSAYO CLINICO

DESTINATARIO:

JESUS GONZALEZ BARBOTE
ICO, AVDA GRAN VIA 199-203
08907 - L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
Barcelona
España

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado "Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado simple ciego comparativo entre dos ratios de conversión de metadona parenteral a metadona oral en pacientes con cáncer avanzado y dolor oncológico", Nº EudraCT "2010-024092-39".

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá remitir la información pertinente o solicitar autorización a la AEMPS- según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

CORREO ELECTRÓNICO

aecae@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1
28022 MADRID
TEL: 91 8225174 / 5215
FAX: 91 8225076



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/CLIN

Fecha: 24/02/2011

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2010-024092-39

DESTINATARIO: JESUS GONZALEZ BARBOTE
ICO. AVDA GRAN VIA 199-203
08907 - L'HOSPITALET DE LLOBREGAT
Barcelona
España

Vista la solicitud formulada por JESUS GONZALEZ BARBOTE para la realización del ensayo clínico número EudraCT 2010-024092-39 titulado "Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado simple ciego comparativo entre dos ratios de conversión de metadona parenteral a metadona oral en pacientes con cáncer avanzado y dolor oncológico", código de protocolo del promotor RATIONTD-010810, cuyo promotor es JESUS GONZALEZ BARBOTE se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 10/12/2010 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

A estos antecedentes de hechos le son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 520/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento, y demás normas aplicables,

MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE**:

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2010-024092-39,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios
Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad

D^a. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

Anexo XIV. Hoja de información y consentimiento informado

Se adjunta documento.

Anexo XV. Notificación de la concesión de ayudas por parte del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.



**MINISTERIO DE
SANIDAD,
POLÍTICA
SOCIAL E
IGUALDAD**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

FECHA: 31 de enero de 2011

ASUNTO: Orden SAS/2377/2010, de 7 de septiembre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2010 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente

REMITENTE:

JEFE DE AREA DE LA UNIDAD DE SUBVENCIONES PARA LA INVESTIGACION

DIRECCION GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

DESTINATARIO: Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red

Sinesio Delgado 6

28029 Madrid

CC: Jesús Gonzalez

TÍTULO: EC10-133 Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado simple ciego comparativo entre dos ratios de conversión de metadona parenteral a metadona oral en pacientes con cáncer avanzado y dolor oncológico.

Como continuación de la resolución del Ministerio de Sanidad y Política Social por la que se ha aprobado la relación definitiva de resultados de la convocatoria 2010 de acuerdo con lo establecido por la Orden SAS/2377/2010, de 7 de septiembre, por la que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2010 de concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente le comunicamos lo siguiente:

- El plazo de ejecución de las ayudas es de un año de duración y comprenderá desde el 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2011.
- Las partidas presupuestarias concedidas para este proyecto son las siguientes:

Gastos de personal	0,00 €
Gastos de equipamiento	1.500,00 €
Gastos de material inventariable	0,00 €
Gastos de material fungible	0,00 €



**MINISTERIO DE
SANIDAD,
POLITICA
SOCIAL E
IGUALDAD**

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Subcontratación (CRO)	0,00 €
Seguro	6.000,00 €
Adquisición/fabricación MI	2.500,00 €
Gastos autorizaciones administrativas	2.208,00 €
Gastos de publicación/difusión	3.000,00 €
Otros gastos	9.192,00 €
Viajes y dietas	5.000,00 €
Subcontrataciones derivadas	
Gastos generales	0,00 €
Costes indirectos	600,00 €
Total concedido	30.000,00 €

- La documentación justificativa final del proyecto se llevará a cabo a través de la presentación de cuenta justificativa con aportación de informe de auditor, que los beneficiarios deberán remitir en un plazo no superior a SEIS meses desde la finalización del plazo de ejecución. Las memorias finales científicas y económicas se presentarán a la Unidad de Subvenciones para la Investigación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, Paseo del Prado 18-20 28014 Madrid. El incumplimiento de las obligaciones de reembolso dará lugar a la revocación del préstamo y al reintegro del importe percibido más los correspondientes intereses de demora.

LA JEFE DE AREA DE LA
UNIDAD DE SUBVENCIONES
PARA LA INVESTIGACIÓN

Fdo. Natividad Calvente Cestafe

Anexo XVI. Resolución Provisional del Programa Intramuros 2010.

Se adjunta documento.

Anexo XVII. Dictamen favorable del Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge de las diferentes modificaciones relevantes del protocolo

Se adjunta documento.

