

Rev. Soc. Esp. Dolor
5: 346-350; 2007

Oxicodona en dolor crónico no oncológico: implicaciones en parámetros de calidad de vida

E. Calderón¹, M. A. Vidal¹, A. Pernia¹, R. García-Hernández², L. M. Torres³

Calderón E., Vidal M. A., Pernia A.,
García-Hernández R., Torres L. M.

Oxycodone in non-oncological chronic pain: Effects on quality of life parameters.

SUMMARY

Objectives

To evaluate the effectiveness and safety of controlled release oxycodone in mixed pain mixed in patients with nononcological severe pain, as well as its interference on the pain and quality of life.

Material and Methods

Prospective study. 34 patients with mixed pain (nociceptive and neuropathic). 1 month minimum pain duration. The brief questionnaire for the evaluation of the pain was used (CBD), the interference with functional parameters of quality of life: general activity, mood, walking, work, relationship with other people and sleep. Starting oxycodone controlled release 10 mg/12 h and rescue analgesia with oxycodone fast release 20 mg/day with progressive increase every 15 days until obtaining adapted control of the pain. Acetaminophen 650 mg/6 h was used as associate medication. The patients were evaluated at 30 and 60 days.

¹ Médico Adjunto

² M.I.R

³ Jefe de Servicio

Servicio de Anestesiología-Reanimación y Terapéutica del Dolor.
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Recibido: 13/01/2007

Aceptado: 05/04/2007

Results

The average age of our patients was of 69 ± 7 years, the average dose of oxycodone to provide a suitable control of the pain were 37 ± 6 mg to the day. Oxycodone significantly reduce the intensity of severe pain after 30 and 60 days of treatment, and respectively provided a lightening of the pain 48% and 67%. The parameters of sleeping and relationship with the others improved significantly at the end of the study. The most frequent adverse event was constipation (14,7%).

Conclusions

Controlled release oxycodone 37 mg/day provides a significant reduction in the intensity of severe pain lasting until second month of treatment with an improvement in the of quality of life.

Key words: Opiate: oxycodone, nononcological chronic pain, brief questionnaire pain, quality of life.

RESUMEN

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de oxicodona de liberación controlada y liberación rápida en el dolor de etiología mixta en pacientes con dolor severo no oncológico, así como su interferencia sobre el dolor y parámetros de calidad de vida mediante el cuestionario breve de dolor (CBD).

Material y Métodos

Estudio prospectivo, en el que hemos incluido 34 pacientes con diagnóstico de dolor mixto (nociceptivo y neuropático) de al menos 1 mes de evolución y intensidad basal del dolor severo. Se utilizó el cuestionario breve para la evaluación del dolor (CBD), la interferencia con parámetros funcionales de calidad de vida: actividad general, estado de ánimo, capacidad de caminar, trabajo normal, relación con otras personas, sueño, capacidad diversión. Se inicio pauta de tratamiento con oxicodona de liberación controlada 10 mg/12 h y analgesia de rescate con oxicodona de liberación rápida 20 mg/día con incremento progresivo cada 15 días hasta obte-

ner control adecuado del dolor. Se utilizó como medicación asociada paracetamol 650 mg/6 h y se evaluaron los pacientes a los 30 y 60 días.

Resultados

La edad media de nuestros pacientes fue de 69 ± 7 años. La dosis medias de oxycodona para proporcionar un adecuado control del dolor fueron de 37 ± 6 mg al día. Oxycodona redujo significativamente la intensidad de dolor máxima a los 30 y 60 días de tratamiento, y proporcionó un alivio del dolor del 48 y 67% respectivamente. Los parámetros de sueño y relaciones con los demás mejoraron significativamente al final del estudio. El efecto adverso más frecuente fue el estreñimiento (14,7%).

Conclusiones

Oxycodona de liberación controlada a dosis medias diarias de 37 mg al día proporciona una reducción significativa en la intensidad del dolor máxima al primer y segundo mes de tratamiento con una mejora en parámetros de calidad de vida: sueño y relación con los demás en el tratamiento del dolor de origen mixto.

Palabras clave: Opiáceos: oxycodona, dolor crónico no oncológico, cuestionario breve dolor, calidad de vida.

INTRODUCCION

Uno de los objetivos principales asociados al tratamiento del dolor crónico no oncológico, además de proporcionar un adecuado control del dolor lo cuál se traducirá en una mejora en la calidad de vida de los pacientes, es la de reducir la limitación de la actividad cotidiana que éste genera y así favorecer la reincorporación sociolaboral, en definitiva implica una mejora en los parámetros de calidad de vida. El tratamiento del dolor crónico debe plantearse bajo un enfoque multidisciplinar, los opiáceos son una indicación clara para el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa de cualquier etiología.

La oxycodona es un opiáceo semisintético derivado de la tebaína, agonista puro con afinidad por los receptores μ y en menor grado por los receptores κ (1). En Europa, su utilización clínica fue descrita por Falk en 1917 (Alemania) (2), en Norteamérica está disponible en forma de comprimidos de liberación inmediata desde 1950, asociados a aspirina o paracetamol, posteriormente los comprimidos de liberación retardada amplían las opciones terapéuticas del 3º escalón analgésico de la OMS. En España se encuentra comercializada desde el 2004 en forma de preparados

de liberación controlada, de liberación inmediata así como también en solución oral. Ha sido administrada en humanos por vía intravenosa, intramuscular, intranasal, subcutánea, rectal, epidural y oralmente, la vía transdérmica también ha sido testada en animales (3). Ha sido utilizado en dolor postoperatorio, dolor oncológico, y no oncológico. Su eficacia analgésica es similar a la morfina, careciendo de techo analgésico, sin embargo presenta características farmacocinéticas que lo diferencian: inicio de acción rápido, mayor disponibilidad oral, farmacocinética predecible y fácil titulación (4).

Los objetivos de nuestro estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de oxycodona de liberación controlada y liberación rápida en el dolor de etiología mixta (nociceptivo y neuropático) en el tratamiento a medio plazo de los pacientes con dolor severo no oncológico, así como su interferencia sobre el dolor y parámetros de calidad de vida mediante instrumento de evaluación validado: el cuestionario breve de dolor (CBD).

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio prospectivo, observacional en el que hemos incluido 34 pacientes, con edades comprendidas entre 35 y 75 años, con diagnóstico de dolor mixto (nociceptivo y neuropático) de al menos 1 mes de evolución y intensidad basal del dolor severo. Se consideró el dolor de intensidad severa cuando la puntuación de la escala visual analógica (EVA) fuera >6 . Los criterios de exclusión fueron: pacientes con hipersensibilidad a opiáceos, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática o renal graves, adicción a drogas o alcohol, mujeres gestantes, enfermos con trastornos psiquiátricos mayores o deterioro cognitivo.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación clínica del hospital y todos los pacientes consintieron para participar en el estudio.

Se utilizó el cuestionario breve para la evaluación del dolor (5) (CBD), la interferencia con parámetros funcionales de calidad de vida: actividad general, estado de ánimo, capacidad de caminar, trabajo normal, relación con otras personas, sueño, capacidad diversión (12 ítems de 0 ningún dolor -10 peor dolor imaginable) (tabla I). Se evaluó dicho cuestionario al inicio del tratamiento (basal), a 30 días y 60 días del tratamiento así como los efectos adversos. Se inicio pauta de tratamiento con oxycodona de liberación controlada 10 mg/12 h y analgesia de rescate con oxico-

Tabla I. Cuestionario breve para la evaluación del dolor (Edición Corta).

1.	Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad máxima de dolor sentido en las últimas 24 horas. Ningún dolor 0 - El peor dolor imaginable 10
2.	Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad mínima de dolor sentido en las últimas 24 horas. Ningún dolor 0 - El peor dolor imaginable 10
3.	Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad media de dolor sentido. Ningún dolor 0 - El peor dolor imaginable 10
4.	Clasifique su dolor haciendo un círculo alrededor del número que mejor describe la intensidad de su dolor actual. Ningún dolor 0 - El peor dolor imaginable 10
5.	¿En las últimas 24 horas, cuánto alivio ha sentido con el tratamiento o con el medicamento? Indique con un círculo el porcentaje que mejor se adapta a su alivio. Ningún alivio 0% - Alivio Total 100% <u>Haga un círculo alrededor del número que mejor describe la manera en que el dolor ha interferido, durante las últimas 24 horas, con su:</u>
6.	Actividad en general. No interfiere 0 - Interfiere por completo 10
7.	Estado de ánimo. No interfiere 0 - Interfiere por completo 10
8.	Capacidad de caminar. No interfiere 0 - Interfiere por completo 10
9.	Trabajo normal (ya sea en casa o fuera). No interfiere 0 - Interfiere por completo 10
10.	Relaciones con otras personas. No interfiere 0 - Interfiere por completo 10
11.	Sueño. No interfiere 0 - Interfiere por completo 10
12.	Capacidad de diversión. No interfiere 0 - Interfiere por completo 10

dona de liberación rápida 20 mg/día con incremento progresivo cada 15 días hasta obtener control adecuado del dolor. Se utilizó como medicación asociada paracetamol 650 mg/6 h. El análisis estadístico se realizó aplicando el test de Wilcoxon, se considero significativa una $p < 0.05$. Los resultados son expresados como media \pm desviación estándar o en porcentajes.

RESULTADOS

La edad media de nuestros pacientes fue de 69 ± 7 años, con una relación hombre/mujer de 7/27. Las patologías incluidas fueron: Síndrome postlaminectomía 8, espondiloartrosis con radiculopatía 17, aplastamiento vertebral 9. La dosis medias de oxicodona pa-

Tabla II. Intensidad del dolor y parámetros funcionales.

	basal	30 días	60 días	p
VAS máximo	$9 \pm 0,6$	$4 \pm 0,8^*$	$2 \pm 0,7^*$	$<0,05$
VAS medio	5	3	3	NS
Alivio dolor (%)	8%	48%*	67%*	$<0,05$
Actividad general	$4 \pm 0,6$	$5 \pm 0,7$	$3 \pm 0,4$	NS
Caminar	$7 \pm 0,8$	$6 \pm 0,5$	$5 \pm 0,7$	NS
Relaciones demás	$5 \pm 0,9$	$3 \pm 0,6$	$0 \pm 0,60^*$	$<0,05$
Sueño	$3 \pm 0,5$	$4 \pm 0,4$	$0,5 \pm 0,6^*$	$<0,05$
Diversión	$8 \pm 0,4$	$7 \pm 0,6$	$6 \pm 0,3$	NS
Trabajo	$6 \pm 1,1$	$6 \pm 0,6$	$5 \pm 0,5$	NS
Expresado en media \pm DE. Porcentaje.				

ra proporcionar un adecuado control del dolor fueron de 37 ± 6 mg al día. Los resultados sobre intensidad del dolor, alivio porcentual y parámetros de interferencia con la actividad diaria quedan recogidos en la tabla II.

Los efectos adversos más frecuentes fueron: estreñimiento (14,7%), sequedad boca (8,8%), náuseas (5,8%), mareos (2,9%) y disminución del apetito (2,9%).

DISCUSION

La oxicodona es un agonista puro de los receptores μ , y con acción sobre los receptores kappa, por vía oral tiene aproximadamente el doble de potencia analgésica que la morfina (6) (1:2). Es metabolizada a nivel hepático por el enzima CYP2D6, ausente en el 5-10% de la población caucasiana, en su mayoría por N-desmetilación a noroxicodona, con escaso efecto analgésico, y por O-desmetilación a oximorfona, el cuál presenta una mayor afinidad por los receptores μ , el papel de la oximorfona en los efectos analgésicos de la oxicodona oral aun no están totalmente aclarados (7).

La vía de administración más frecuente de la oxicodona es la oral. Desde el punto de vista farmacocinético su biodisponibilidad es de un 60%, es más lipofílica y presenta menor metabolismo de primer paso hepático que la morfina.

La oxicodona de liberación controlada combina las características de un sistema de liberación inmediata y prolongada en un mismo comprimido, sistema Acrocontin[®], de dos polímeros hidrófobos en una matriz dual única. Su patrón de absorción gastrointestinal es bifásico: una fase de absorción inmediata y rápida (38% del comprimido) de una hora de duración con un pico plasmático a los 37 minutos; posteriormente una segunda fase de liberación lenta (62% restante) que alcanza niveles plasmáticos más elevados en el plazo de 6,2 horas para el resto de la dosis (8).

En la metodología hemos utilizado como instrumento de evaluación el Cuestionario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory), el cuál puede ser autoadministrado y de fácil comprensión, la versión española fue validada por Badia et al en pacientes oncológicos. El CBD es un instrumento multidimensional de valoración del dolor que proporciona información sobre la intensidad del dolor y su interferencia en las actividades diarias de los pacientes. Valora también la descripción, la localización del dolor y el nivel de alivio que proporciona el tratamiento. Cuando el dolor

sea el problema principal del paciente y por tanto, la evaluación multidimensional imprescindible, esta resulta adecuada para su valoración (9).

La utilización de oxicodona en el dolor crónico no oncológico son estudios comparativos con placebo y limitados en número. Los estudios randomizados controlados con placebo se han realizado en dolor de origen osteoartítico, en pacientes con neuralgia postherpética y otros con neuropatía diabética. Su eficacia en el componente neuropático del dolor queda expresada en estudios recientes (10).

En estudio aleatorizado sobre 45 pacientes con polineuropatía diabética dolorosa Watson et al (11) comparan oxicodona de liberación controlada con placebo. La dosis inicial de oxicodona fue 10 mg/12h, permitiendo un máximo de 80 mg al día, se asoció rescate con paracetamol y coadyuvantes, obteniéndose una mejora en los cuestionarios de calidad de vida y una reducción significativa en la intensidad del dolor. En un estudio multicéntrico sobre 159 pacientes con el diagnóstico de polineuropatía diabética dolorosa Gimbel et al (12) comparan eficacia y seguridad de oxicodona de liberación controlada frente a placebo, igualmente se demostró una reducción en la escala de dolor y en parámetros de calidad de vida utilizando CBD, sin que se apreciaran diferencias significativas en la actividad física global. La dosis media diaria de oxicodona fue de 40 mg al día. Nuestro estudio es coincidente con los resultados de Gimbel et al en relación con las dosificaciones medias de oxicodona y en la mejora de ítems de calidad de vida, exceptuando la actividad general del paciente que mejora discretamente sin que dicha modificación sea significativa a pesar de reducir la intensidad máxima del dolor.

Además de su utilización en dolor neuropático, oxicodona también ha sido utilizada en dolor nociceptivo, dolor de origen osteoartítico (13). Varios estudios avalan la eficacia de oxicodona de liberación controlada en este tipo de dolor frente a placebo, dosis media de 57 mg/día reducen la intensidad del dolor e inducen una mejora en la calidad de vida: actividad general, trabajo, humor, sueño y relación con los demás (14).

En nuestro estudio la tolerancia al tratamiento fue buena, con efectos secundarios típicos de los opioides, y en general coincidentes con otras publicaciones, estos son de carácter leves y se reducen a lo largo del tiempo, el estreñimiento es el efecto adverso más prevalente precisando el uso de medidas profilácticas dietéticas y/o farmacológicas (15). En general los efectos adversos son menos frecuentes que con morfina, a excepción del estreñimiento (16).

Concluimos que oxycodona de liberación controlada a dosis medias diarias de 37 mg al día proporciona una reducción significativa en la intensidad del dolor máxima a los 30 y 60 días de tratamiento con una mejora en parámetros de calidad de vida: sueño y relación con los demás en el tratamiento del dolor de origen mixto (neuropático y nociceptivo).

CORRESPONDENCIA

E. Calderón
Hospital Universitario Puerta del Mar
Ana de Viya, 21
11009 Cádiz
Financiación: Ninguna
Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFIA

- Ross F, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be k-opioid receptor mediated. *Pain* 1997; 7: 151-157.
- Falk E. Eukodal, ein neues Narkotikum. *Munchener Medizinische Wochenschrift* 1917; 20: 381-384.
- Tien J-H. Transdermal-controlled administration of oxycodone. *J Pharm Sci* 1991; 80: 741-743.
- Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-646.
- Badia X, Muriel C, Garcia A, Nuñez-Olarte JM, Peruelo N, Galvez R et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120 (2): 52-59.
- Curtis GB, Johnson GH, Clark P, Brown J, O'Callaghan R, Shi M, Lacouture PG. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 425-429.
- Benziger DP, Miotto J, Grandy RP, Thomas G, Swanton RE, Fitzmartin RD. A pharmacokinetic /pharmacodynamic study of controlled-release oxycodone. *J Pain Sympt Mgmt* 1997; 13: 75-82.
- Gomez-Vega C., Romero P., Callejo A., Telletxea S., Torre F., Arizaga A. Oxycodona en el dolor crónico no oncológico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007; 1: 125-131.
- Tan G, Jensen MP, Thomby JI, Shanti BF. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain*. 2004; 5: 133-137.
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pain* 2006; 10: 667-676.
- Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.
- Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-934.
- Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ et al. Around-the-clock, controlled release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. *Arch Intern Med* 2000; 160: 853-860.
- Markenson JA, Croft J, Zhang PG, Richards P. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *The Clinical Journal of Pain* 2005; 21: 524-535.
- Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: S47-S56.
- Poyhia R, Kalso E, Seppala T. Pharmacodynamic interactions of oxycodone and amitriptyline in healthy volunteers. *Curr Ther Res* 1992; 51: 739-749.