

## REVISIONES

Rev. Soc. Esp. Dolor 3: 160-169; 2008

# *Eficacia clínica de oxicodona. La presentación de 5 mg en el esquema terapéutico del ascensor analgésico*

M. A. Vidal<sup>1</sup>, M. A. Calderón<sup>1</sup>, L. M. Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FEA Anestesiología Reanimación y Terapéutica del dolor.

<sup>2</sup>Jefe de Servicio Anestesiología Reanimación y Terapéutica del dolor.

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Recibido: 28/01/2008 Aceptado: 18/02/2008

## ÍNDICE

1. Introducción.
2. Farmacocinética y farmacodinamia.
3. Mecanismo de acción
4. Eficacia clínica.
  - 4.1. Dolor Neuropático.
    - 4.1.1. Neuralgia postherpética.
    - 4.1.2. Neuropatía diabética.
  - 4.2. Dolor somático.
    - 4.2.1. Dolor osteoarticular.
    - 4.2.2. Dolor lumbar.
    - 4.2.3. Dolor postoperatorio.
  - 4.3. Dolor visceral.
    - 4.3.1 Dolor postcirugía abdominal y ginecológica.
  - 4.4. Dolor oncológico.
5. Tolerabilidad.
6. Discusión.

Vidal M. A., Calderón M. A., Torres L. M.

*Clinical Effectiveness of oxycodone. The 5 mg dose in the analgesic elevator therapeutic schetne*

## SUMMARY

### *Introduction*

Oxycodone has been a semisynthetic opioide derived from thebaine with multiple actions similar to morphine, used actually clinical for more than 80 years. Its main therapeutic action is the analgesia; and to a lesser extent sedative action. To dose lower than the necessary one to produce analgesia, can act on the center of the cough. The objective of this article is to make a review of the characteristics of oxycodone: its pharmacological properties, tolerability and mainly its clinical effectiveness in the different types of pain and with the different presentations that exist at the moment in the market. The reviewed articles come from the data base of Medline and Cochrane.

### *Clinical effectiveness*

Numerous studies guarantee the effectiveness of oxycodone in the treatment of the different types of pain. Nevertheless these studies have their limitations. The studies that are based on the use of oxycodone in nononcological chronic pain are positive comparative studies to placebo. As far as the oncological pain, the comparative clinical tests from morphine and hydromorphone, oxycodone has presented advantages in effectiveness, and safety. Also revisions have been carried out on the matter in which it scores at oxycodone like a good alternative to morphine.

### *Discussion*

Oxycodone is a good alternative for the treatment of the moderate-severe pain, for a program of opioids rotation of since it has an excellent balance between analgesia and toxicity. Oxycodone prolonged release 5 mg, is very useful like initial dose to titrate opioids, being climbed dose at 48 hours, with which the incidence of indirect effect is diminished and diminishes the risk of therapeutic abandonment that these entail. With this approach one would be able to eliminate the main obstacle to put in practice the "Analgesic Elevator" theory.

Key words: oxycodone, pain, clinical effectiveness, safety, analgesic ladder, analgesic elevator.

## RESUMEN

### *Introducción*

La oxiconona es un opioide semisintético derivado de la tebaína con múltiples acciones similares a la morfina, utilizado en la práctica clínica desde hace más de 80 años. Su principal acción terapéutica es la analgesia; y en menor medida ansiolítica y sedante. A dosis más baja que la necesaria para producir analgesia puede actuar sobre el centro de la tos presentando acción antitusígena. El objetivo de este artículo es hacer un repaso de las características de la oxiconona: su farmacocinética y farmacodinamia, tolerabilidad y sobre todo su eficacia clínica en los distintos tipos de dolor y con las distintas presentaciones que existen en el mercado actualmente. Los artículos revisados proceden de la base de datos de medline y cochrane.

### *Eficacia clínica*

Numerosos estudios avalan la eficacia de la oxiconona en el tratamiento del dolor de distintos orígenes. Sin embargo estos estudios tienen sus limitaciones. Los estudios que se basan en la utilización de la oxiconona en el dolor crónico no oncológico son estudios comparativos positivos frente a placebo. En cuanto al dolor de tipo oncológico, los ensayos clínicos comparativos frente a morfina e hidromorfona, la oxiconona no ha presentado ventajas en eficacia, ni en seguridad, ni en pauta de administración. También se han llevado a cabo revisiones al respecto en las que se apunta a la oxiconona como una buena alternativa a la morfina.

### *Discusión*

La oxiconona es una buena alternativa para el tratamiento del dolor moderado-severo, para un programa de rotación de opioides ya que tiene un excelente equilibrio entre analgesia y toxicidad. La oxiconona de 5 mg de liberación prolongada es de gran utilidad como dosis inicial para realizar una titulación de opioides, escalando dosis a partir de las 48 horas, con lo que se minimiza la incidencia de efectos secundarios y disminuye el riesgo de abandono terapéutico que estos conllevan. De esta forma se conseguiría eliminar el principal obstáculo para llevar a la práctica el "Ascensor Analgésico".

Palabras clave: oxiconona, dolor, eficacia clínica, tolerabilidad, escalera analgésica, ascensor analgésico.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los opioides se han clasificado por la Organización Mundial de Salud (OMS) como débiles (como la codeína y el tramadol) y mayores (oxiconona, morfina, hidromorfona, fentanilo, metadona). Estos últimos son los recomendados para el tratamiento del dolor moderado-severo, preferentemente por vía oral (1,2).

La oxiconona (14-hidroxi-7,8-dihidrocodeinona) es un opioide semisintético derivado de la tebaína (alcaloide del opio) con múltiples acciones similares a la morfina, utilizado en la práctica clínica desde hace más de 80 años (3). Su principal acción terapéutica es la analgesia; y en menor medida ansiolítica y sedante. A dosis más baja que la necesaria para producir analgesia puede actuar sobre el

centro de la tos presentando acción antitusígena.

La OMS clasifica la oxycodona como un fármaco que se utilizaría en el segundo escalón cuando se combina con AINES (4) y como tercer escalón cuando se utiliza sola (5). Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor tanto asociado al cáncer como no (6-8), siendo considerada una buena alternativa a la morfina (9,10).

La oxycodona está disponible en varias presentaciones de administración oral:

- Comprimidos de 5 mg de liberación rápida.
- Comprimidos de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg y 80 mg de liberación prolongada.
- Combinación de liberación rápida con paraceta-mol (no disponible en España).
- Solución oral a una concentración de 10 mg/ml.

Los preparados de oxycodona de liberación prolongada están disponibles en nuestro país desde Junio de 2004 y recientemente han sido comercializados los preparados de liberación inmediata, así como 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 (11).

El objetivo de este artículo es hacer un repaso de las características de la oxycodona: su farmacocinética y farmacodinamia, tolerabilidad y sobre todo su eficacia clínica en los distintos tipos de dolor y con las distintas presentaciones que existen en el mercado actualmente. Los artículos revisados proceden de la base de datos de Medline y Cochrane.

## **2. FARMACOCINÉTICA**

La forma de administración más frecuente de la oxycodona es por vía oral. Se absorbe adecuadamente a través del tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral, alcanzando su concentración plasmática máxima en 1 hora aproximadamente. Posee una biodisponibilidad de hasta el 87%, concretamente entre 42-87%, tras la administración por esta vía (12,13). La biodisponibilidad no se afecta por la ingesta de alimentos o la edad avanzada, por lo que sus concentraciones plasmáticas tienen menos variabilidad que las de morfina. Se ha demostrado que la edad no interfiere de forma significativa sobre la eficacia analgésica de la oxycodona (14). No se recomienda generalmente el uso de la oxycodona en pacientes menores de 18 años de edad, debido a la falta de estudios en esta población.

Tiene un tiempo de vida media de eliminación de 3,2 horas. El volumen de distribución es de 2,6 l/Kg y su unión a proteínas es del 45%.

La liberación de oxycodona de los comprimidos de liberación controlada es bifásica, combina las características de un sistema de liberación inmediata y prolongada en un mismo comprimido, con una liberación inicial relativamente rápida, seguida de una liberación más controlada que determina las 12 horas de duración de su acción (15,16). El tiempo de semivida de eliminación de oxycodona de LC es 4,5 horas con lo que se alcanza un estado estacionario en aproximadamente 1 día.

La oxycodona es metabolizada en el hígado por el sistema citocromo P-450. Se metaboliza principalmente a noroxycodona (vía CYP3A4) y oximorfona (vía CYP2D6). La oximorfona posee cierta actividad analgésica pero está presente en el plasma a bajas concentraciones (aproximadamente 2%) y no se considera que contribuya al efecto farmacológico de oxycodona (17). La noroxycodona por su parte es un analgésico débil a concentraciones elevadas. En casos de insuficiencia hepática se altera dicha enzima, por lo que habrá que disminuir la dosis de oxycodona. Por otro lado el gen CYP2D6 es polimórfico y tiene tres posibilidades de mutación, lo que explica que algunos pacientes que presentan alguna de ellas son más susceptibles de toxicidad por oxycodona (18) así como la variabilidad en la eficacia del fármaco (19). Sin embargo, no queda claro como la variación en la actividad de CYP2D6 influiría en la eficacia analgésica de la oxycodona (20-22).

La oxycodona y sus metabolitos se excretan por el riñón como noroxycodona, y más del 19% de la oxycodona se elimina en la orina sin cambios. En el estadio final del fallo renal, la vida media de la oxycodona se incrementa de forma significativa (14,23), el aclaramiento también puede disminuir en pacientes con insuficiencia hepática (23).

## **3. MECANISMO DE ACCIÓN**

El mecanismo de acción no es completamente conocido, pero se cree que actúa inhibiendo de forma selectiva la liberación de neurotransmisores de las terminaciones nerviosas aferentes que conducen estímulos dolorosos. Actúa sobre los

receptores opioides del cerebro y de la médula espinal. Estudios experimentales con animales sugieren que el efecto antinoci-ceptivo de la oxycodona está mediado por receptores opioides  $\mu$  y posiblemente por receptores  $\kappa$  (24). Hay autores que defienden que el efecto analgésico se debe a la acción agonista sobre los receptores  $\kappa$  o  $\mu$  (25) y otros postulan que se debe a la acción simultánea sobre ambos receptores (26).

Los receptores  $\mu$  se encuentran ampliamente distribuidos a lo largo del sistema nervioso central, principalmente sistema límbico, tálamo, hipocampo y cerebro medio, así como en las láminas I, II, IV y V del asta dorsal en la médula espinal. Los receptores  $\kappa$  se localizan predominantemente en la médula y en la corteza cerebral.

A nivel central, se ha demostrado que la oxycodona actúa preferentemente sobre los receptores opioides  $\kappa$ , específicamente sobre el receptor K2b y con menor afinidad con los receptores opioides  $\mu$  (27).

## 4. EFICACIA CLÍNICA

### 4.1. Dolor Neuropático

Los estudios llevados a cabo para valorar la eficacia analgésica de la oxycodona en pacientes con dolor de tipo neuropático son comparativos con placebo. Dos estudios randomizados han demostrado un mayor alivio del dolor y una mejoría en la calidad de vida en los pacientes tratados con oxycodona, comparándolos con placebo en pacientes afectados de neuropatía diabética (28,29) y neuralgia postherpética (30). Estos estudios se esquematizan en la Tabla I. Estos resultados han sido apoyados por una revisión llevada a cabo por Eisenberg et al (31).

**Tabla I.** Estudios randomizados controlados comparativos entre oxycodona de liberación prolongada y placebo en dolor neuropático.

Artículo	n tratamiento	Duración	Tipo dolor	Fármaco media	Dosis	Valor-p
Gimbel et al	159	6 semanas	Neuropatía diabética	Oxycodona Placebo	10mg/12h	0,002
Watson et al	36	4 semanas	Neuropatía diabética	Oxycodona Placebo	Hasta 40mg/día	0,0001
Watson et al	50	4 semanas	Neuralgia postherpética	Oxycodona Placebo	Hasta 45mg/12h	0,001

#### 4.1.1. Neuralgia postherpética

El estudio llevado a cabo en pacientes con neuralgia postherpética es un estudio controlado, cruzado, frente a placebo. Se incluyeron 50 pacientes que recibieron oxycodona de liberación controlada a dosis de 10 mg/12h hasta un máximo de 30 mg/12h o placebo durante 4 semanas, con fase de lavado de los fármacos. Con la oxycodona se consiguió un mejor control del dolor que con placebo, pero los resultados estaban muy limitados por la corta duración del estudio ( $p=0,001$ ) (30). Los efectos secundarios propios de los opioides fueron mayores en la fase oxycodona.

#### 4.1.2. Neuropatía diabética

Gimbel et al realizaron un estudio randomizado, multicéntrico y de doble ciego, fueron incluidos 159 pacientes afectados de neuropatía diabética con dolor moderado-severo durante al menos tres meses y asignados aleatoriamente en dos grupos: 77 pacientes recibieron 10 mg de oxycodona cada 12 horas (incrementando la dosis si era necesario hasta un máximo de 60 mg) y 82 placebo durante 6 semanas. Se observó en el grupo tratado con oxycodona un mejor control del dolor ( $p=0,002$ ), una mejoría en el descanso nocturno ( $p<0,001$ ) y satisfacción con la terapia comparado con placebo ( $p<0,001$ ) (28).

Watson et al llevaron a cabo un estudio aleatori-zado cruzado en 36 pacientes con dolor por neuropatía diabética, como mínimo moderado y de al menos tres meses de evolución. El tratamiento con 10 mg/12 h de oxycodona (hasta 40 mg/12 h) obtuvo un mejor control del dolor que el grupo placebo durante la última semana de tratamiento, prefiriendo un 88% de los pacientes el tratamiento con oxycodona que con placebo ( $p=0,0001$ ) (29).

Calderón (32) y colaboradores realizaron un estudio prospectivo y observacional para valorar la eficacia y seguridad de la oxycodona en el dolor de etiología mixta (nociceptivo y neuropático). Se incluyeron 34 pacientes con diagnóstico de dolor

mixto y severo de al menos un mes de evolución. Se inició pauta de tratamiento con oxycodona de liberación controlada 10 mg/12 h y analgesia de rescate con oxycodona de liberación rápida 20 mg/día con incremento progresivo cada 15 días y evaluación a los 30 y 60 días. Una dosis media de oxycodona de 37 mg/día proporcionó una reducción significativa en la intensidad del dolor máxima ( $p < 0,05$ ) y en los parámetros de calidad de vida.

## **4.2. Dolor somático**

### **4.2.1 Dolor osteoartrosico**

Roth et al (6) realizaron un estudio comparado con placebo durante dos semanas seguido de un estudio abierto durante 18 meses. En este estudio se incluyeron 133 pacientes con dolor osteoartrosico moderado-severo y fueron asignados de forma aleatoria en tres grupos: 45 pacientes recibieron placebo, a 44 se les administró 10 mg/12 h de oxycodona de liberación controlada y 44 recibieron 20 mg/12 h. Ambas dosis de oxycodona resultaron más efectivas que el placebo para reducir el dolor ( $p < 0,05$ ).

Markenson et al llevaron a cabo un estudio similar en el que se incluyeron 107 pacientes afectados de dolor osteoartrosico moderado-severo y resistente al tratamiento analgésico estándar con analgésicos antiinflamatorios u opioides débiles. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria en dos grupos para recibir tratamiento durante 90 días con oxycodona de liberación controlada a una dosis de hasta 120 mg/día (dosis media utilizada de 57 mg/día) o placebo. El estudio concluyó con una mayor disminución del dolor en el grupo tratado con oxycodona ( $p = 0,031$ ) (33).

En otro estudio comparativo, doble ciego, rando-mizado y multicéntrico en 167 pacientes con dolor os-teoarticular se observó que con la oxycodona, tanto de liberación controlada como inmediata con paraceta-mol cada 4 horas, se obtenía un mejor control del dolor, y una mejoría de los parámetros funcionales al compararla con placebo, ( $p = 0,0001$ ) (34). La dosis media de oxycodona de liberación inmediata fue de 39,9 mg/día, frente a 40,3 mg/día en caso de liberación controlada. No hubo diferencias significativas en cuanto al control del dolor entre ambas presentaciones de oxycodona, sin embargo la formulación de liberación retardada consiguió una mayor mejoría en la calidad del sueño que la liberación inmediata ( $p = 0,0001$ ).

Zautra et al realizaron un estudio de doble ciego sobre el impacto de la oxycodona de liberación retardada y el dolor de tipo osteoartrosico comparándola con placebo, se incluyeron en el estudio 104 pacientes con osteoartritis moderada severa durante dos semanas. El grupo oxycodona comenzó con una dosis de 10 mg/día subiendo hasta 120 mg/día si era necesario. En este grupo se objetivó una disminución en el dolor en comparación con los que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ) (35).

En un análisis retrospectivo de tres años se incluyeron 644 pacientes con dolor por enfermedades reu-matológicas. Se compararon los resultados obtenidos entre los que recibieron tratamiento con opioides (oxycodona y/o codeína en dosis equivalentes a 30 mg de codeína) y los que no (grupo control). En este estudio descriptivo los pacientes se beneficiaron del tratamiento opioide, reduciendo la severidad del dolor con escasos efectos adversos (36).

En otro estudio realizado por McCroskery et al. se objetivó una mejoría en la intensidad del dolor ( $p < 0,05$ ) y una mejoría en los parámetros funcionales ( $p < 0,05$ ) en pacientes con dolor ostearticular y en tratamiento con oxycodona. Sin observarse cambios significativos en los pacientes que recibieron tratamiento con placebo ( $p < 0,05$ ) (37).

### **4.2.2. Dolor lumbar**

Jamison y colaboradores llevaron a cabo un estudio randomizado y prospectivo para valorar el uso de opioides en tratamientos de larga duración en el dolor lumbar crónico de origen no oncológico. Se incluyeron en el estudio 36 pacientes con dolor lumbar de 16 semanas de evolución y se comparó el napro-xeno, con la oxycodona de liberación inmediata y oxycodona más morfina de liberación retardada. Se llegó a la conclusión de que el tratamiento con opioides era superior al naproxeno en la disminución del dolor y en la mejora del humor, pero no se encontraron diferencias significativas respecto a la actividad general o el sueño (38).

Hale y colaboradores realizaron un estudio comparativo, doble ciego y cruzado en 57 pacientes que padecían dolor persistente administrando dos pautas distintas de oxycodona. Un grupo recibió 10 mg/12 h de oxycodona de liberación retardada frente a otro grupo al que se le administró 5 mg/6h de oxycodona de liberación inmediata (en ambos grupos la dosis media fue de 40 mg/día). Tras 7 días de tratamiento el dolor disminuyó en los dos grupos, sin observarse diferencias significativas entre ambos (39). Se realizó un estudio preliminar abierto prospectivo no randomizado en el que se estudiaba la eficacia del compuesto oxycodona/paracetamol en pacientes con dolor lumbar que no habían respondido a tratamientos habituales. El estudio permitía un máximo de 20/625 tres veces al día (dosis media 8,2/325 mg) y la duración fue de 4 semanas. El 67% de los pacientes refirió una disminución significativa del dolor de espalda ( $p < 0,0005$ ) y mejoría en la calidad de vida ( $p < 0,0001$ ) (40).

En un metaanálisis sobre la efectividad de los opioides en el tratamiento del dolor crónico no oncológico se observó que la oxycodona y la morfina eran más efectivos que el placebo, el naproxeno y la nor-triptilina (41).

### **4.2.3. Dolor postoperatorio**

Se realizó un estudio comparativo entre oxycodona de liberación prolongada a una dosis de hasta 30 mg/12 h frente a placebo en la rehabilitación tras intervención de prótesis total de rodilla. En el grupo tratado con oxycodona se observó una menor intensidad del dolor ( $p=0,012$ ) y una mejor movilidad de la rodilla, siendo dados de alta los pacientes 2,3 días antes que los que recibieron placebo (42).

La eficacia analgésica de la oxycodona en el postoperatorio de cirugía de la retina se comparó con tra-madol/metamizol. Un grupo recibió tratamiento con 10 mg/12 h de oxycodona de liberación prolongada y el otro 100 mg de tramadol y 1 g de metamizol cada 4 horas, observándose una menor intensidad del dolor en los pacientes tratados con oxycodona a las 16 horas ( $p=0,03$ ) y las 24 horas ( $p=0,029$ ) postcirugía frente a placebo (43).

La oxycodona de liberación prolongada de 10 mg fue comparada con el tramadol en el postoperatorio de cirugía ortopédica. El alivio del dolor fue similar en ambos grupos, sin embargo los pacientes tratados con tramadol presentaron una mayor incidencia de náuseas ( $p=0,011$ ) y vómitos ( $p=0,013$ ) (44).

En otro estudio los pacientes recibieron tratamiento con oxycodona de liberación prolongada a dosis de hasta 40 mg cada 12 h durante tres semanas tras cirugía de recambio de prótesis de rodilla o cadera. Con este tratamiento se objetivó una menor intensidad del dolor al alta que los pacientes que recibieron tratamiento estándar (incluyendo combinación de paracetamol/codeína y paracetamol/oxi-codona) ( $p=0,021$ ) (45).

## **4.3. Dolor visceral**

### **4.3.1 Dolor postcirugía abdominal y ginecológica**

Se realizó un estudio comparativo entre 0,05 mg/kg de oxycodona intravenosa, frente a la misma dosis de morfina intravenosa en el postoperatorio de cirugía mayor ambulatoria. El alivio del dolor fue más rápido ( $p<0,05$ ) y duradero (sin significación estadística) en el grupo tratado con oxycodona (46).

En otro estudio comparativo entre oxycodona liberación prolongada (20 o 40 mg) y morfina (45 o 90 mg), se obtuvo un alivio del dolor similar con ambos tratamientos en el postoperatorio de histerectomías (15).

Sunshine et al llevaron a cabo un estudio en el que se comparaban tres dosis distintas de oxycodona de liberación controlada (10, 20 y 30 mg), frente a 15 mg de oxycodona de liberación inmediata, a asociación de oxycodona de liberación inmediata y paracetamol (10/650 mg) y frente a placebo. Se incluyeron en el estudio 182 pacientes sometidos a intervención ginecológica u abdominal y fueron asignados aleatoriamente en los distintos grupos para recibir una dosis única de oxycodona (tres grupos según la presentación) o placebo. Los tres grupos que recibieron tratamiento con oxycodona, en sus distintas presentaciones obtuvieron un alivio mayor del dolor que el grupo placebo ( $p<0,05$ ). El grupo que recibió la presentación de oxycodona de liberación retardada tuvo un alivio del dolor más duradero (12 horas) que con la liberación inmediata (6-8 horas) (47).

## **4.4. Dolor oncológico**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la morfina como opioide de primera elección en el tratamiento del dolor oncológico moderado-severo (48). Sin embargo, actualmente se está utilizando cada vez más la oxycodona para el tratamiento de este tipo de dolor. Diversos estudios demuestran una eficacia similar entre la oxycodona y la morfina o la hidromorfona para el tratamiento del dolor oncológico (49-54). Se han publicado 5 ensayos clínicos aleatorizados que evalúan oxycodona de liberación controlada frente a un comparador activo en el tratamiento del dolor crónico oncológico (50-54).

En 4 de los estudios el comparador era la morfina (50-53) y en uno era la hidromorfona (54). Con estos estudios se determinaron las dosis equianalgésicas. Los 4 ensayos comparativos doble ciego oxycodona de liberación prolongada frente a morfina de liberación controlada cada 12 horas, indicaron que 1 dosis de 1 mg de oxycodona corresponde a 1,5 mg de morfina, con variaciones individuales (50-53) y una dosis de 1 mg de oxycodona se corresponde con 0,25 mg de hidromorfona (54). Los 4 ensayos en los que se comparaba oxycodona versus morfina son aleatorizados, doble-ciego, 3 de ellos cruzados (51-53) y uno en paralelo (50) en los que se administraban ambos fármacos cada 12 horas.

Por su parte, el estudio que utilizaba como comparador la hidromorfona es aleatorizado, doble ciego y cruzado. En cuatro (50,51,53,54) de los 5 estudios no se observaron diferencias significativas en el efecto analgésico de la oxycodona frente a

la morfina y la hidromorfona, mientras que en el otro ensayo (52) si se objetivaron diferencias significativas, con una mejor calidad analgésica con la morfina.

Otro estudio se diseñó con el objeto de evaluar una nueva dosificación más baja de oxycodona en la población japonesa, apuntando que la dosis de 5 mg de liberación prolongada es una buena opción para iniciar el tratamiento en determinados casos de mayor susceptibilidad al tratamiento opioide (55).

## 5. TOLERABILIDAD

Los efectos adversos son los típicos de los opioides y muchos de ellos responden a una disminución de dosis. Los efectos leves son los más frecuentes: somnolencia (37%), náuseas (32%), vómitos (8%), mareo (12%), cefalea (7%), prurito (5%), y ortosta-tismo (5%) (15).

Pueden ocurrir reacciones severas: depresión respiratoria, apnea, paro respiratorio, hipotensión y shock. Otros efectos secundarios de incidencia menor al 1% son: secreción inadecuada de ADH, alergia, palpitaciones, retención urinaria, amenorrea e impotencia (56).

La incidencia global de efectos adversos en los ensayos clínicos con oxycodona no es diferente a la observada con morfina o hidromorfona. Sin embargo, en algunos estudios se han observado ciertas diferencias. La oxycodona libera menos histamina que la morfina (57). Las náuseas y vómitos, las alucinaciones y el prurito aparecen con menos frecuencia con la oxycodona que con la morfina (6), sin embargo, el estreñimiento es más intenso en los pacientes que reciben tratamiento con oxycodona, por lo que habrá que tomar medidas de precaución (52). No obstante los resultados no son concluyentes debido al reducido número de pacientes, el elevado porcentaje de abandono y la corta duración de algunos estudios.

## 6. DISCUSIÓN

La O.M.S propugna el seguimiento de la “Escalera Analgésica” para el tratamiento del dolor (48). Según esta escalera, en el segundo escalón se encuentran los opioides débiles, cuya principal desventaja radica en que no se puede aumentar su dosis de forma indefinida porque poseen dosis techo. Los dolores de intensidad severa o los que no ceden con opioides débiles, se deben tratar con opioides mayores de liberación inmediata como morfina, hidromorfona, oxycodona y metadona. Entre los opioides potentes, la morfina se considera el analgésico de elección. Una vez alcanzado el alivio del dolor con opioides potentes de liberación inmediata, se puede cambiar a presentaciones de opioides de liberación lenta o controlada.

Dentro de los opioides potentes, la oxycodona posee algunas características que le acercan al opioide ideal: corta vida media, larga duración de acción, far-macocinética predecible, fácil titulación y efectos adversos tolerables (58). Como ya dijimos, la oxycodona es una buena alternativa para el tratamiento del dolor moderado-severo, así como para la rotación de opioides y conseguir un equilibrio entre la analgesia y la toxicidad (59).

Numerosos estudios avalan la eficacia de la oxycodona en el tratamiento del dolor de distintos orígenes. Sin embargo estos estudios tienen sus limitaciones. Los estudios que se basan en la utilización de la oxycodona en el dolor crónico no oncológico son estudios comparativos con placebo, no evaluándose oxycodona frente a otros analgésicos, y limitados en su número. En cuanto al dolor de tipo oncológico, los ensayos clínicos comparativos frente a morfina e hidromorfona, la oxycodona no ha presentado ventajas en eficacia, ni en seguridad, ni en pauta de administración. También se han llevado a cabo revisiones al respecto como la de Sanz J et al (56), la de Gómez- Vega C et al (60) y la recientemente publicada por Riley J et al en la que apuntan a la oxycodona como una buena alternativa a la morfina (61).

Volviendo al concepto de “Escalera Analgésica” de la OMS, hay que tener en cuenta que la interpretación dogmática constituye a menudo un gran obstáculo para conseguir un tratamiento eficaz del dolor. Es por ello que Torres et al propugna la sustitución de la “escalera analgésica” por el “ascensor analgésico” (62). En esta editorial de 2002, se argumentaba que los avances en el campo del dolor, tanto en el conocimiento de su fisiopatología como en la terapéutica, conllevan la necesidad de actualizar el concepto de “Escalera Analgésica”. La considera responsable de constituir una barrera y un retraso para el adecuado tratamiento de muchos cuadros dolorosos, al obligar al paciente a recorrer unos escalones farmacológicos hasta llegar a encontrar el fármaco más adecuado para su dolor. Defendiendo la necesidad de cambiarla por una actitud más acorde con los nuevos adelantos conseguidos. Es por esto que se creó el concepto de “Ascensor analgésico”, el cual sitúa al paciente dentro de un ascensor cuyo suelo son los coadyuvantes analgésicos y que dispone de 4 botones para pulsar según el grado de dolor (leve, moderado, severo o insoportable). Si el paciente aprieta el botón de leve bajará en un piso donde dispone de analgésicos no opiáceos. Si pulsa el botón moderado bajará en un piso donde encontrará opioides débiles combinado con paracetamol o AINEs. Si toca el botón grave dispondrá de opiáceos potentes y si pulsa el botón insoportable se bajará en un piso de unidades especializadas de tratamiento del dolor.

El principal obstáculo que se encuentra “el Ascensor Analgésico” es la aparición de efectos secundarios relacionados con la toma de opioides mayores sin presentar experiencia previa con opiodes menores. Situación que puede motivar el

abandono del tratamiento por parte del paciente y que difícilmente podremos revertir.

Cuando se publicó esta propuesta no se disponía de una presentación de opiode potente que permitiera su administración precoz sin pasar previamente por los opioides menores. La potencia de estos fármacos también conllevaba una alta capacidad de producir efectos secundarios responsables del abandono del tratamiento. Sin embargo, posteriormente se han ido desarrollando nuevas presentaciones de opiodes potentes de fácil titulación (63).

En este contexto y en el caso concreto de la oxi-codona la presentación de 5 mg de liberación prolongada sería de gran utilidad como dosis inicial para realizar una titulación. En pacientes no expuestos a opioides previamente, se comenzaría con la dosis más baja (5 mg/12 horas), escalando dosis a partir de las 48 horas (50-100%) y con incrementos de dosis sucesivos del 25-50% hasta el alivio eficaz. Con lo que se minimizaría la incidencia de efectos secundarios y disminuiría el riesgo de de abandono terapéutico que estos conllevan. De esta forma se conseguiría eliminar el principal obstáculo para llevar a la práctica el "Ascensor Analgésico". Sería, por tanto, de gran interés la realización de más estudios controlados que estudiaran la eficacia analgésica y la incidencia de efectos secundarios relacionados con la toma de oxi-codona de 5 mg en pacientes sin exposición previa a opiáceos.

## CORRESPONDENCIA

Luis M. Torres

[lmtores@arrakis.es](mailto:lmtores@arrakis.es)

Financiación: Ninguna

Conflictos de interés: No declarados

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kalso E, Alian L, Dellemijn PL, et al. Recommendations for using opioids in chronic cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 379-80.
2. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, et al. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React* 1985; 7: 93-6.
3. Falk E. Eukodal, ein neues Narkotikum. *Muench Med Wchnschr* 1917; 64: 381-4.
4. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical Journal of Pain* 2002; 18: S3-S13.
5. Levy MH. Avance de la analgesia opioide con oxi-codona de liberación controlada 2001; 5 (Supl A): 113-6.
6. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain. *Arch Intern Med* 2000; 160: 853-60.
7. Parris WCV, Johnson BW Jr, Croghan MK, et al. The use of controlled-release oxycodone for the treatment of chronic cancer pain: a randomized, double-blind study. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16: 205-11.
8. Citrón ML, Kaplan R, Parris WCV, et al. Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cáncer Invest* 1998; 16: 562-71.
9. Heishanen TE, Ruismáki PM, Seppälá TA, et al. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Ocol* 2000; 39: 941-7.
10. Kaplan R, Parris WCV, Citrón ML, et al. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3230-7.
11. Tien J-H. Transdermal-controlled administration of oxycodone. *J Pharm Sci* 1991; 80: 741-743.
12. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-49.
13. Kwarcinski M. Conversion ratio and cost of oxycodone. *Am J Hospice Palliat Care* 2001; 18: 159-60. Kalso E, Polla

- R, Onnela P, et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35: 642-6.
14. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 52-61.
15. Curtis GB, Jonson GH, Clark P, et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 425-9.
16. Mandema JW, Kaiko RF, Oschlack B, et al. Characterisation and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 747-56.
17. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603-11.
18. Jannetto PJ, Wong SH, Gock SB, et al. Pharmacogenomics as molecular autopsy for postmortem forensic toxicology: genotyping cytochrome P450 2D6 for oxycodone cases. *J Anal Toxicol* 2002; 26: 438-47.
19. Evans DA, Mahgoub A, Sloan TP, et al. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 1980; 17: 102-5.
20. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-79.
21. Lam YW, Gaedigk A, Ereshefsky L, et al. CYP2D6 inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors: analysis of achievable steady-state plasma concentrations and the effect of ultrarapid metabolism at CYP2D6. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1001-6.
22. Reder RE, Oschlack B, Miotto JB, et al. Steady-state bioavailability of controlled-released oxycodone in normal subjects. *Clin Ther* 1996; 18: 95-105.
23. Kirvela M, Lindaren L, S epala T, et al. The pharmacokinetics of oxycodone in uremia patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anaesth* 1996; 8: 13-8.
24. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. *Pain* 1997; 73: 151-7.
25. Saarialho-Kere U, Mattila MJ, S epala T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of a mu-opioid receptor agonist (oxycodone) in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 1989; 65: 252-7.
26. Shard SH, Ard  J. Oxycodone: a review of the literature. *Eur J Palliative Care* 2001; 8: 93-6.
27. Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S, et al. Oxycodone and morphine has distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007.
28. Cimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 927-34.
29. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled-release oxycodone for relief of neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-8.
30. Watson CP, Babel N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-41.
31. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonist in the treatment of evoked neuropathic pain: systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006; 10: 667-76.
32. Calderón E, Vidal MA, Pernia A, et al. Oxidodona en dolor crónico no oncológico: implicaciones en par metros de calidad de vida. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 5: 346-350.
33. Markenson JA, Croft J, Zhang PC, et al. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled-

release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2005; 21: 524-35.

34. Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE, et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double-blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999; 26: 862-9.

35. Zautra AJ, Bruce BW. Impact of controlled-release oxycodone on efficacy beliefs and coping efforts among osteoarthritis patients with moderate to severe pain. *Clin J Pain* 2005; 21: 471-7.

36. Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1603-12.

37. McCroskery E, Croft J, Markenson J. 3-month efficacy and safety study of OxyContin in osteoarthritis patients. Proceedings of EFIC; 26-29 September 2000; Nice, France.

38. Jamison RN, Raynoud SA, Slawsby EA, et al. Opioid therapy for noncancer back pain: A randomized prospective study. *Spine* 1998; 23: 2591-2600.

39. Hale M, Fleischmann R, Salzman R, et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999; 15: 179-83.

40. Gammaitoni AR, Galer BS, Lacouture P, et al. Effectiveness and safety of new oxycodone/acetaminophen formulations with reduced acetaminophen for the treatment of low back pain. *Pain Med* 2003; 4: 21-30.

41. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174: 1589-94.

42. Cheville A, Chen A, Oster G, et al. A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 2001; 83A: 572-6.

43. Kaufmann J, Yesiloglu S, Patermann B, et al. Controlled-release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal-surgery. *Curr Eye Res* 2004; 28: 271-5.

44. Wirz S, Wartenberg HC, Wittman M. Post-operative pain therapy with controlled release oxycodone or controlled release tramadol following orthopedic surgery: a prospective, randomized, double-blind investigation. *The Pain Clinic* 2005; 17: 367-76.

45. De Beer J de V, Winemaker MJ, Donnelly GA, et al. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement. *Can J Surg* 2005; 48: 277-83.

46. Kalso E, Pohyia R, Onnela P, et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35: 642-6.

47. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 595-603.

48. World Health Organization. *Cancer Pain Relief*, 2nd edn. Geneva: World Health Organization, 1996.

49. Reeid CM, Martín RM, Sterne JAC, et al. Oxycodone for cancer related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 837-43.

50. Mucci-LoRusso P, Bermann BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-49.

51. Bruera E, Belzile M, Pituskin E, 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; 16: 3222-9.

52. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.

53. Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone

in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-30.

54. Hagen NA, Babul N. Comparative clinical efficacy and safety of a novel controlled-release oxycodone formulation and controlled-release hydromorphone in the treatment of cancer pain *Cancer* 1997; 79: 1428-37.

55. Koizumi W, Toma H, Watanabe K, et al. Efficacy and tolerability of cancer pain management with controlled-release oxycodone of cancer pain management with controlled-release oxycodone tablets in opioid-naïve cancer patients, starting with 5 mg tablets. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 43: 608-14.

56. Sanz J. Oxycodona. *Rev Soc esp Dolor* 2005; 12: 525-531.

57. Polla R, Kalso E, Sápala T. Pharmacodynamic interactions of Oxycodone and amitriptyline in healthy volunteers. *Curr Res Ther* 1992; 51: 739-49.

58. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-646.

59. Ade Santiago, E Bruera. Rotación de opioides: cuando y como. *Medicina Paliativa* 2004; 11: 180-193.

60. Gómez-Vega C, Callejo A, Telletxea S, et al. Oxycodona en el dolor crónico no oncológico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 14: 125-132.

61. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Current Medical Research and Opinión* 2008; 24: 175-192.

62. Torres LM, Calderón E, Pernia A, et al. De la Escalera al ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 289-290.

63. Collado F, Torres LM. Asociación de Fentanilo TTS matricial + Citrato de Fentanilo Oral Transmucosa (CFOT), en pacientes que no han recibido tratamiento previo con opioides y padecen dolor crónico intenso de etiología osteoarticular. Haciendo realidad el ascensor analgésico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 4: 257-265.