



Medicina Paliativa

www.elsevier.es/medicinapaliativa



NOTA CLÍNICA

Oxicodona en altas dosis por vía subcutánea: a propósito de un caso

Juan Manuel Núñez Olarte ^{a,*}, Magdalena Sánchez Sobrino ^b, Aurora Vilorio Jiménez ^b,
José Ramón Suárez González ^a, Pilar Prieto Vicente ^b y Julia Romero Martínez ^c

^a Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^c Sección de Resonancia Nuclear Magnética, Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 21 de octubre de 2010; aceptado el 23 de diciembre de 2010

PALABRAS CLAVE

Dolor irruptivo;
Cáncer;
Oxicodona

Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 57 años de edad, que presentaba un cáncer epidermoide de canal anal metastásico. En su evolución presentó un intenso dolor glúteo somático con crisis de dolor irruptivo sacras 8/10 controladas con oxicodona oral. A pesar de la impresión inicial, la etiología de las crisis resultó ser secundaria, en parte, a secuelas de tratamiento radioterápico previo. Posteriormente, la aparición de metástasis cerebelosas condicionó la presencia de vómitos de difícil manejo, finalmente controlados con antihistamínicos y olanzapina parenterales. Por este mismo motivo, se procedió a la rotación de la vía de administración a oxicodona en perfusión subcutánea continua. La oxicodona parenteral se mantuvo durante 43 días, a dosis de 300 mg/día, y en la perfusión se combinaron diversos fármacos (haloperidol, metoclopramida, escopolamina, midazolam, butilbromuro de escopolamina). Esta perfusión resultó claramente eficaz para el control de la sintomatología, sin que se evidenciaran problemas de incompatibilidad en la combinación de fármacos. Se observó una discreta reacción cutánea a partir de la semana de infusión, fácilmente controlable rotando el punto de inserción de la palomilla.

© 2010 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmnunez.hgugm@salud.madrid.org (J.M. Núñez Olarte).

KEYWORDS

Breakthrough pain;
Cancer;
Oxycodone

High-dose subcutaneous oxycodone: case report**Abstract**

We report the case of a 57 year-old patient with a metastatic anal epidermoid cancer. She progressively developed severe somatic pain in her buttocks, with breakthrough pain crises 8/10 located in the sacrum, which were well managed with oral oxycodone. Despite initial impressions, the pain crises were found to be partially related to radiotherapy side effects. She subsequently had intractable vomiting related to metastases in the cerebellum which was controlled with parenteral antihistamines and olanzapine. For this same reason, a switch in the route of administration to continuous subcutaneous infusion of oxycodone was performed. Parenteral oxycodone was maintained for 43 days at a dose of 300 mg/day, and was combined with several drugs (haloperidol, metoclopramide, hyoscine hydrobromide, midazolam, hyoscine butylbromide). The infusion was found to be quite effective in dealing with the symptoms, and no problems of incompatibility were detected with the co-administration of the various drugs. A skin reaction was detected one week after starting the infusion, which was easily managed by rotation of the injection site.

© 2010 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La reciente comercialización en España de la oxiconona en formulación parenteral ha permitido acceder a un nuevo opioide para su administración por esta vía¹. Las presentaciones de opioides parenterales potentes disponibles hasta la fecha se reducían en la práctica a: morfina, fentanilo y metadona. Por diversos motivos, que incluyen la dificultad de la rotación opioide, tanto el fentanilo como la metadona no suelen considerarse los opioides de primera elección para la vía parenteral². Por otro lado, no disponemos de experiencia acumulada sobre el empleo continuado de altas dosis de oxiconona parenteral.

Se presenta un caso de dolor basal somático glúteo en una paciente que presentaba crisis de dolor irruptivo (DI) intensas sacras y refractarias al manejo con la mayoría de los opioides potentes disponibles en la actualidad. En su evolución, el cuadro doloroso se controló adecuadamente, y durante tiempos prolongados mediante la administración de oxiconona por vía subcutánea.

Caso clínico

En enero de 2005, la paciente, de 57 años de edad, fue diagnosticada de un carcinoma epidermoide de canal anal y fue tratada en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC) con raspado. Entre sus antecedentes personales merece la pena destacar hábito tabáquico importante y la presencia de crisis de ansiedad. Desde abril a julio de 2005 recibió quimioterapia y posterior radioterapia en el HCSC. En octubre de 2005 se demostró recidiva a nivel anal y en enero de 2006 fue tratada con cirugía de resección rectal con amputación perineal y cierre del canal anal con colostomía izquierda. En mayo de 2006 se diagnosticaron metástasis pulmonares que fueron tratadas con quimioterapia con respuesta parcial.

En esta fecha, se derivó a la paciente a la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) del HCSC. Desde mayo de 2008

hasta agosto de 2009 requirió múltiples ingresos en esta unidad por colección anal con fístula y dolor secundario que requirió tratamiento con oxiconona oral en altas dosis de 160 mg/12 h (la paciente había experimentado fracaso terapéutico previo con todos los opioides mayores disponibles). Además, se observó progresión de las metástasis pulmonares con abscesos en región del canal anal y fístula interglútea. La paciente fue valorada por el Servicio de Cirugía, el cual no consideró indicado tratamiento quirúrgico.

En septiembre de 2009 la paciente ingresó nuevamente en la UCP del Hospital Clínico por infección microbiana y cuadro depresivo, y con posterioridad recibió tratamiento desde el 14 de octubre al 4 de noviembre de 2009 en la UCP del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM). Durante su estancia se confirmó la presencia de metástasis pulmonares, hepáticas, cistocèle con neocavidad y una metástasis hemisferocelosa izquierda. Se efectuó biopsia de la lesión de canal anal que fue positiva para carcinoma epidermoide. Además, la paciente rechazó tratamiento con radioterapia paliativa holocraneal, por lo que fue tratada con esteroides y oxiconona oral.

Desde noviembre de 2009 a enero de 2010, la paciente fue tratada con quimioterapia paliativa sin respuesta local. A finales de enero de 2010 comenzó con lumbalgia y presentó un hallazgo de captación a nivel de ambas sacroilíacas en el rastreo óseo (fig. 1).

En febrero de 2010 la paciente hubo de ingresar en el Servicio de Oncología Médica del HGUGM por trombosis secundaria a *port-a-cath* en vena cava superior, por lo cual se retiró la vía central y se procedió a anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. Además la paciente recibió tratamiento con bisfosfonatos. En este contexto, fue ingresada de nuevo en nuestra unidad para tratamiento de DI óseo sacro de intensidad 2-8/10, y de probable etiología metastásica.

A su ingreso en la UCP, la exploración física mostraba una mujer madura con estigmas cushingoides y buen estado

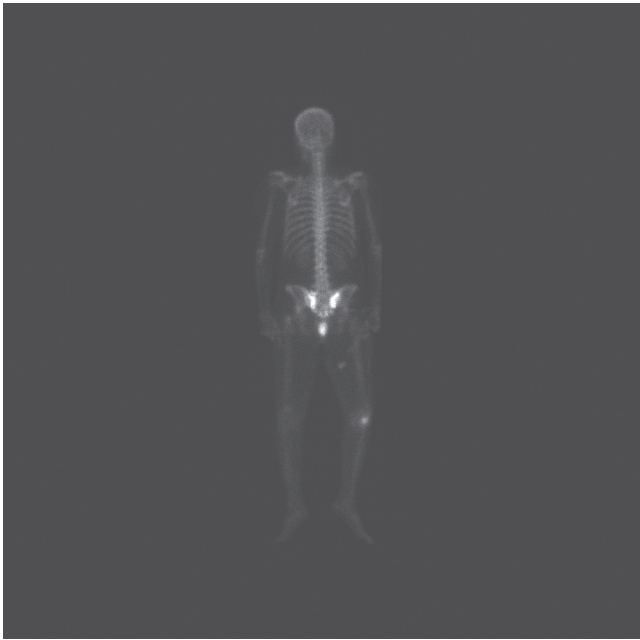


Figura 1 Gammagrafía ósea. Estudio isotópico con imágenes hipercaptantes en ambas alas sacras.

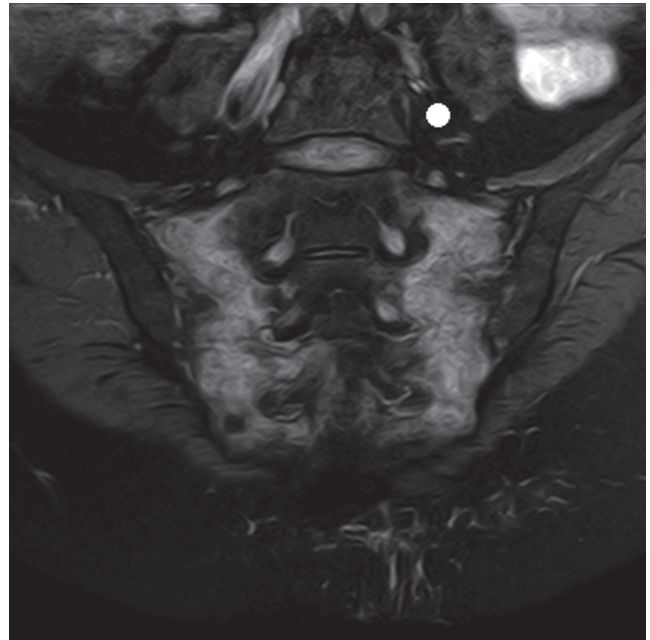


Figura 3 Resonancia magnética sacrocoronal STIR. Hipersignal de ambas alas sacras correspondiente con edema en relación con fracturas por insuficiencia ósea en un hueso radiado.

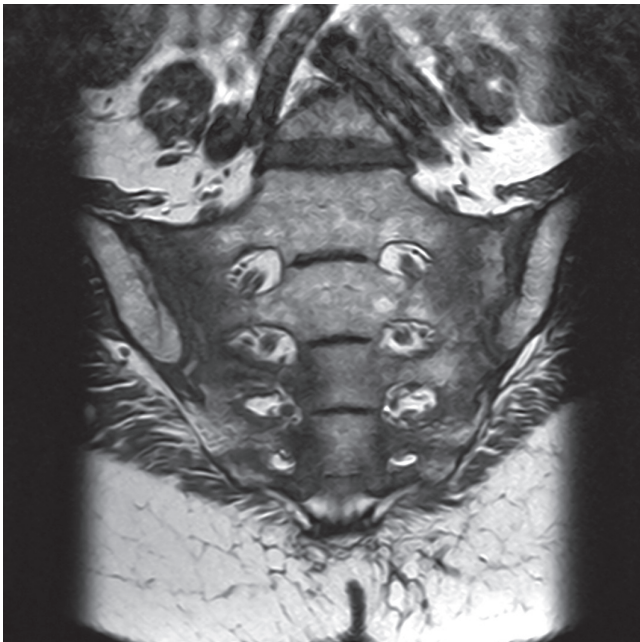


Figura 2 Resonancia magnética sacrocoronal T₁. Afectación de la señal medular ósea con imágenes lineales de tractos de fractura de ambas alas sacras.

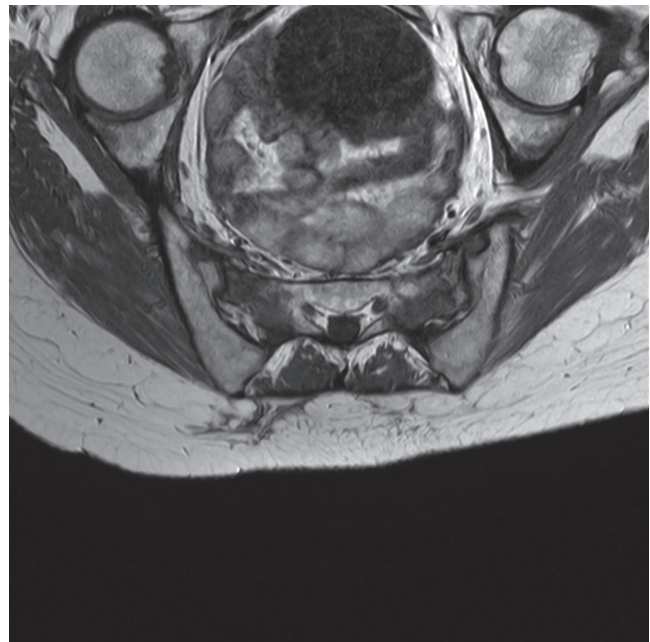


Figura 4 Resonancia magnética sacroaxial T₁. Alteración de la señal medular ósea con tractos de fractura muy evidentes en ala sacra izquierda, y alteración de la señal grasa del área glútea correspondiente a fístula.

general con un Palliative Performance Scale³ (PPS) del 70%. Destacaba la presencia de progresión tumoral local en forma de fístula interglútea.

Entre las exploraciones complementarias efectuadas, se realizó una resonancia magnética que confirmó la existen-

cia de secuelas de radioterapia en ambas sacroilíacas, así como en ambos huesos ilíacos (figs. 2-4).

Una vez descartada la existencia de metástasis óseas a nivel sacroilíaco, la paciente tomó la decisión de no continuar con quimioterapia por la mala evolución de la fístula

interglútea. Durante su estancia con nosotros se controló adecuadamente el DI óseo mediante un abordaje multimodal que incluyó: optimización de opioides y adyuvantes, sedestación en una trona, deambulación en descarga con bastón y andador, faja lumbar blanda, TENS y anestésicos tópicos locales (crema EMLA). La paciente rechazó la analgesia espinal y los rescates para DI con formulaciones de fentanilos rápidos⁴. Gracias a este abordaje, la paciente recuperó capacidad de deambular y la independencia para las actividades de vida diaria, y se le dio de alta a domicilio el 9 de marzo de 2010 bajo supervisión de su médico de atención primaria, y equipo domiciliario de la Asociación Española Contra el Cáncer del Área 5. El tratamiento en ese momento incluía, entre otros medicamentos: dexametasona 2 mg/12 h, ibuprofeno 600 mg/8 h, oxicodona 160 mg/12 h, pregabalina 150 mg/12 h y diazepam 5 mg/24 h. Los rescates para DI se efectuaban con oxicodona de liberación rápida 40 mg/4 h a demanda.

Al cabo de una semana, la paciente acudió a urgencias del Hospital La Paz, remitida por su equipo domiciliario, tras haberla encontrado en la visita con un nivel de conciencia bajo. Valorada por el Equipo de Soporte Hospitalario del Hospital La Paz, la paciente ingresó en la UCP de dicho hospital, y posteriormente fue trasladada a la UCP de agudos del HGUGM. A su ingreso se observó un nuevo DI por sobrecarga muscular, linforrea secundaria a edema por esteroides y antiinflamatorios no esteroideos, y sobredosis por benzodiacepinas sin aparente intención suicida (confirmada en valoración psiquiátrica).

En las semanas posteriores presentó dificultades en el control analgésico y precisó oxicodona oral en dosis altas y crecientes. A principios de abril de 2010, se manifestó un episodio de somnolencia, desorientación, náuseas y vómitos con intolerancia oral, todo ello secundario a hipertensión intracraneal por metástasis hemisféricas izquierda conocida. En repetidas ocasiones, la paciente rechazó la posibilidad de radioterapia holocraneal, por lo que se controló el cuadro con esteroides por vía parenteral, antieméticos específicos (anti-H1 y olanzapina) y rotación de vía de administración a oxicodona parenteral en dosis altas. En este contexto, la situación se estabilizó nuevamente, por lo que, de acuerdo con la paciente y su familia, se trasladó a nuestra UCP de subagudos el día 27 de abril de 2010 para rehabilitación.

En las semanas siguientes, la paciente realizó ejercicios de rehabilitación salvo durante los episodios de vértigos sintomáticos secundarios a las metástasis cerebelosas. Las dosis empleadas de oxicodona en perfusión por vía subcutánea continua con bomba fueron muy elevadas y mantenidas (300 mg/24 h) durante 43 días. La oxicodona se combinó alternativamente con varios fármacos en la perfusión subcutánea: haloperidol (2 mg/día), bromuro de butilescopolamina (60 mg/día) y metoclopramida (20 mg/día), sin que se observaran problemas apreciables⁵. La enfermera responsable de la paciente observó irritación de la piel con la administración prolongada a partir de la primera semana, pero ello no impidió continuar con la perfusión gracias a la rotación del punto de inserción de la palomilla.

En los últimos días se observó progresión tumoral local muy importante con signos de fístula vesiculocutánea

y deterioro progresivo de la paciente, quien entró en situación de agonía y falleció el día 1 de junio de 2010. El tratamiento en las últimas 24 h consistió en: oxicodona 300 mg + haloperidol 2 mg + escopolamina 1 mg + midazolam 30 mg en bomba de perfusión subcutánea continua, dexametasona 6 mg/8 h por vía subcutánea, metronidazol y crema EMLA tópicos, dexclorfeniramina 2,5 mg/8 h por vía subcutánea, olanzapina 10 mg/12 h por vía intramuscular a demanda y oxicodona 20-40 mg/4 h por vía subcutánea a demanda.

Discusión

La oxicodona, un potente opioide agonista μ y κ , ha demostrado su utilidad en el manejo del dolor oncológico neuropático, somático y visceral. Además, se diferencia de otros opioides en aspectos importantes que lo convierten en una alternativa adecuada a la morfina^{6,7}.

No obstante, la experiencia acumulada en nuestra población sobre la administración de oxicodona por vía parenteral, y en altas dosis, es bastante limitada. En un estudio de Maddocks et al⁸, se administró oxicodona en perfusión continua por vía subcutánea a 13 pacientes, con dosis de hasta 180 mg/día y por un máximo de 6 días, en un contexto de rotación opioide (RO) desde morfina parenteral. En otro estudio de Gagnon et al⁹, se administró oxicodona en pulsos por vía subcutánea mediante el inyector de Edmonton a 63 pacientes, con dosis de hasta 660 mg/día y durante un máximo de 49 días, también en un contexto de RO desde otros opioides potentes.

También hay otro tipo de evidencia más indirecta de la eficacia de la oxicodona parenteral y su seguridad en la administración a altas dosis. Desde hace unos años en Japón se viene empleando con buenos resultados una asociación de oxicodona inyectable con hidrocodonina, un alcaloide derivado del opio no narcótico^{10,11}. Por otro lado, los trabajos publicados con altas dosis de oxicodona por vía oral pueden resultar interesantes. Por ejemplo, Ferrarese et al¹² han comunicado dosis medias de 221,84 mg/día de oxicodona oral, con seguimientos medios de 37,24 días, obteniéndose buenos resultados y tolerancia. Por su lado, Bercovitch y Adunsky¹³ han comunicado dosis medias de 231,1 mg/día, también con buenos resultados.

En nuestra paciente, las dosis alcanzadas y el tiempo de empleo fueron ambos bastante elevados, pero todavía inferiores a los comunicados en el trabajo de Gagnon et al⁹. En este mismo estudio se menciona la presencia de reacciones cutáneas en 2 de 63 pacientes, y en ambos casos se emplearon concentraciones de oxicodona superiores a 50 mg/ml (la solución inyectable se preparó a partir de polvo de oxicodona). En el trabajo de Maddocks et al⁸, se empleó una solución inyectable de 25 mg/ml de oxicodona sin que se apreciaran reacciones cutáneas. Es llamativa la presencia en nuestra paciente de intolerancia cutánea con la concentración comercializada en España de la solución inyectable, que es tan sólo de 10 mg/ml¹. Sin embargo, es importante señalar que la reacción cutánea apareció siempre tras una semana de exposición al fármaco por vía subcutánea, si bien es cierto que el personal de enfermería

observó poco cuidado de la hipodermocclisis por parte de la propia paciente (tirones).

En nuestra paciente no se observaron problemas de incompatibilidades en la combinación de fármacos administrada mediante una bomba para perfusión continua subcutánea: oxicodona + haloperidol, oxicodona + metoclopramida, oxicodona + bromuro de butilbuscapina, oxicodona + haloperidol + escopolamina + midazolam. En este sentido, nuestra experiencia avala los estudios previamente publicados de compatibilidad⁵.

Por último, señalar que no se efectuaron controles electrocardiográficos en la paciente para descartar la posibilidad de una prolongación sintomática del QT¹⁴.

Conclusiones

La oxicodona parenteral refuerza significativamente nuestras opciones de manejo del dolor intenso con opioides potentes por esta vía de administración. Nuestra experiencia clínica con este caso confirma su utilidad, facilidad de empleo y seguridad en altas dosis por tiempos prolongados.

Agradecimientos

A la Dra. Isabel Barreiro del Servicio de Radiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. A los compañeros responsables de los cuidados de la paciente en el equipo domiciliario de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y Equipo de Soporte Hospitalario/Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital La Paz.

Conflicto de intereses

El Dr. Núñez Olarte ha realizado investigación y/o formado parte de comités científicos para los laboratorios siguientes: Wyeth, Pfizer, Nycomed, Cephalon, Ferrer, Prostrakan, Mundipharma, Roxane, Asta, Grunenthal.

La Dra. Sánchez Sobrino ha realizado investigación y/o formado parte de comités científicos para los laboratorios siguientes: Wyeth, Ferrer, Cansen, Nycomed, Mundipharma.

La Dra. Vitoria Jiménez ha realizado investigación y/o formado parte de comités científicos para los laboratorios siguientes: Pfizer, Wyeth, Lundbeck, Novartis, Jansen, Grunenthal, Eisai.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Oxynorm® solución inyectable o para perfusión. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización: Julio de 2009.
2. Núñez Olarte JM, Rojas Alcobendas M, Sanz Llorente B, Moreno Díaz R. Manejo del dolor difícil oncológico. En: Núñez Olarte JM, López Imedio E, editores. Guía rápida de manejo avanzado de síntomas en el paciente terminal. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 3-16.
3. Anderson F, Michael Downing G, Hill J, Casorso L, Lerch N. Palliative Performance Scale (PPS): a new tool. *J Palliat Care*. 1996;12:5-11.
4. Núñez Olarte JM. Abordaje multimodal del dolor irruptivo en cáncer. Abstract en el 8.º Congreso de la SECPAL, La Coruña junio 2010. *Medicina Paliativa*. 2010;17 Supl 1:5-8.
5. Gardiner PR. Compatibility of an injectable oxycodone formulation with typical diluents, syringes, tubings, infusion bags and drugs for potential co-administration. *Hospital Pharmacist*. 2003;10:354-61.
6. Núñez Olarte JM. Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain. A review. *Oncology*. 2008;74 Suppl 1:83-90.
7. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: revisión de su uso en el manejo del dolor. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:175-92.
8. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 1996;12:182-9.
9. Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, Walker P, Hanson J, Bruera E. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer*. 1999;7:265-70.
10. Yoshimoto T, Hisada A, Yomiya K, Tomiyasu S, Hasegawa T, Murakami S, et al. Efficacy and safety of compound oxycodone injection for cancer pain relief - a multicenter survey of prescriptions. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37:871-8.
11. Yoshimoto T, Hisada A, Hasegawa T, Nokazi Y, Matoba M; Symptom Control Research Group SCORE-G. Efficacy and safety of continuous subcutaneous injection of the compound oxycodone in cancer pain management: the first 4-year audit. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009;36:1683-9.
12. Ferrarese F, Becchimanzi G, Bernardo M, Conte MA, Gioia A, Ottaviani D, et al. Pain treatment with high-dose, controlled-release oxycodone: an Italian perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4:665-72.
13. Bercovitch M, Adunsky A. High-dose controlled-release oxycodone in hospice care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006;20:33-9.
14. Fanoie S, Jensen GB, Sjogren P, Koorsgaard MP, Grunnet M. Oxycodone is associated with dose-dependent QT prolongation in patients and low-affinity inhibiting of hERG activity in vitro. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67:172-9.