

Eficacia y tolerabilidad de dosis bajas de oxycodona/naloxona de liberación prolongada para el dolor crónico no oncológico en pacientes ancianos con y sin deterioro cognitivo

DOI: 10/20986/resed.2016.3460/2016

Sr. Director:

El dolor crónico es frecuente en las personas de edad avanzada. Afecta a un 60% de las personas mayores de 65 años y reduce la funcionalidad entre el 45-80% de los residentes en centros geriátricos (1). El dolor de origen músculo-esquelético aumenta con la edad. En particular, el dolor relacionado con artropatías degenerativas (por ejemplo la artrosis) aumenta de manera exponencial hasta al menos los 90 años de edad (2). De hecho, el dolor crónico es predominantemente nociceptivo en los adultos de edad avanzada, pero también es frecuente el dolor neuropático o mixto (3). El dolor crónico aumenta los costes y el uso de recursos sanitarios y, en particular en los ancianos, tiene una repercusión importante en la calidad de vida, ya que reduce las actividades sociales y aumenta los trastornos del sueño, la depresión, la ansiedad, el deterioro cognitivo, la desnutrición y el riesgo de caídas (2,4).

Los analgésicos opioides son un tratamiento eficaz para el dolor crónico y también se recomiendan para los pacientes ancianos con dolor moderado-intenso o dolor que reduce la funcionalidad y la calidad de vida, y se deben administrar como parte de una estrategia integral del abordaje del dolor (4). Las principales barreras para el uso de opioides en los pacientes ancianos son el temor a los acontecimientos adversos (AA) relacionados con estos medicamentos y la preocupación por el desarrollo de dependencia (4). Las dudas relativas a la posible relación causal de los opioides en el deterioro cognitivo también contribuyen a la reticencia a prescribir estos fármacos. Los AA inducidos por los opioides que se notifican con más frecuencia son el estreñimiento, la sedación, la depresión respiratoria, las náuseas y vómitos y el delirium (3). A diferencia de la mayoría de los AA, que se resuelven con el uso prolongado de opioides debido al desarrollo de tolerancia, el estreñimiento es persistente y es una causa frecuente de reducción de la dosis o abandono del tratamiento (5). En los pacientes ancianos, el estreñimiento puede ser un problema incluso más importante, ya que la predisposición a la disfunción intestinal aumenta con la edad (4,6).

Para prevenir o disminuir la disfunción intestinal inducida por los opioides se ha desarrollado una nueva formula-

ción oral, de liberación prolongada, que combina oxycodona (un opioide potente) y naloxona (un antagonista opioide) (7). La justificación del desarrollo de la combinación de oxycodona y naloxona de liberación prolongada (OXN-LP) se basó en el hecho de que la naloxona oral, debido a su muy baja biodisponibilidad, antagoniza predominantemente los receptores de los opioides en el tubo digestivo, por lo cual previene la disfunción intestinal inducida por oxycodona sin afectar a su efecto analgésico a nivel central (6,8).

Recientemente se han publicado 2 estudios que han investigado la eficacia analgésica y la tolerabilidad de OXN-LP en pacientes ancianos no tratados previamente con opioides potentes (naïve a opioides potentes) (9,10).

El estudio de Guerrero y cols. fue un estudio observacional, prospectivo, unicéntrico y de 4 semanas de duración, y se llevó a cabo en el Instituto Santa Margherita, Pavía (Italia), un centro especializado en rehabilitación física de personas de edad avanzada. Para poder participar en el estudio, los pacientes tenían que cumplir los criterios siguientes: edad ≥ 70 años, dolor crónico (≥ 3 meses de duración) de diversas causas no oncológicas y de carácter moderado a intenso (puntuación de la escala de valoración numérica [EVN] ≥ 4) a pesar del tratamiento analgésico (antinflamatorios no esteroideos [AINE], paracetamol solo o en combinación con dosis bajas de codeína o tramadol), no tratados previamente con opioides del III escalón de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y ausencia de contraindicaciones para utilizar oxycodona. Se excluyó a los pacientes con cualquiera de lo siguiente: incapacidad para tomar medicación oral, metástasis cerebrales sintomáticas, enfermedad psiquiátrica conocida, deterioro cognitivo o demencia que impidiesen evaluar adecuadamente el dolor (puntuación < 18 en el Miniexamen del estado mental [MMSE; rango 0-30], en el que unas puntuaciones más bajas indican un deterioro cognitivo más grave), enfermedad pulmonar obstructiva crónica de carácter grave u otra enfermedad respiratoria con hipoxemia y/o hiper-capnia, íleo paralítico, insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $\geq 1,5$ mg/dl), insuficiencia renal moderada o grave (filtración glomerular < 30 ml/minuto según la fórmula de Cockcroft-Gault), o hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes de la medicación del ensayo. Médicos entrenados en el tratamiento del dolor atendieron a los pacientes al principio del estudio cuando se inició la administración de OXN-LP (T0) y a los 7 días (T7), 14 días (T14) y 28 días (T28) de tratamiento. Se investigaron también todos los AA u otros inconvenientes relacionados con la medicación y se ajustó en consecuencia la dosis diaria de OXN-LP (9).

El tratamiento con opioides se inició después de la visita T0, según las recomendaciones de prescripción para los pacientes de edad avanzada (4,6), y se suspendieron los analgésicos previos. La combinación OXN-LP oral se inició en una dosis baja (5/2,5 mg dos veces al día). Después de 7 días, en caso de analgesia insuficiente, se podía aumentar la dosis diaria de OXN-LP a 15/7,5 mg y finalmente hasta 20/10 mg después de 14 días (la dosis diaria máxima de OXN-LP que estaba prevista en el presente estudio). Para controlar el dolor durante este periodo y en cualquier momento a lo largo del estudio, se indicó a todos los pacientes que tomaran una dosis de paracetamol 500 mg como rescate a demanda cuando no consiguiesen un control satisfactorio del dolor [definido como una puntuación en la escala de intensidad del dolor (“dolor actual”) ≥ 5]. En caso de que los pacientes tomaran fármacos adyuvantes y otros medicamentos utilizados para tratar cualquier otra enfermedad subyacente, éstos se mantuvieron sin variar sus dosis (9).

La intensidad del dolor –principal variable de eficacia– se determinó con una EVN de 0 a 10 administrada verbalmente (en la que 0 = sin dolor, 1-3 = dolor leve, 4-6 = dolor moderado y 7-10 = dolor intenso) en reposo, en movimiento, diurno y nocturno, y los valores de la EVN correspondientes se calcularon como la media de los últimos 7 días. La evaluación en T0 también incluyó: 1) la evaluación del estado cognitivo con el MMSE; 2) el funcionamiento diario, evaluado mediante el índice de Barthel (la puntuación máxima que se puede obtener, 100, indica que el paciente puede realizar todas las actividades de forma independiente); 3) la interferencia del dolor en la vida del paciente, según su valoración y evaluada mediante la interferencia del dolor combinada de 7 ítems incluida en el formulario abreviado del cuestionario breve del dolor (BPI-SF; actividad general, capacidad para andar, trabajo normal, estado de ánimo, disfrute de la vida, sueño y relaciones con otras personas) con una EVN de 11 puntos para cada ítem, que varía entre 0 = sin interferencia y 10 = interferencia completa; y 4) el estreñimiento, ya fuese espontáneo o inducido por opioides, y la función intestinal en los últimos 7 días, evaluada mediante el índice de función intestinal (BFI). El BFI es una medición de la función intestinal general validada como herramienta reproducible que detecta variaciones clínicamente significativas del estreñimiento, con puntuaciones que varían entre 0 (sin síntomas) y 100 (síntomas muy intensos). En los pacientes con dolor crónico, la función intestinal normal se define como un valor del BFI ≤ 29 , y una variación ≥ 12 puntos del valor del BFI representa una variación clínicamente significativa de la intensidad del estreñimiento. Las variables de eficacia se evaluaron también en los puntos temporales T7, T14 y T28, y la evaluación del funcionamiento diario se repitió en T28. Se hicieron evaluaciones de la seguridad en el momento basal y en los puntos temporales T7, T14 y T28 registrando la presencia y la intensidad (en una EVN cumplimentada verbalmente de

0-10, en la que 0 = ausencia y 10 = intensidad extrema) de síntomas relacionados habitualmente con el tratamiento con opioides (náuseas, sequedad de boca, mareo, somnolencia, temblor y prurito) y cualquier otro AA relacionado con el tratamiento que se produjese o empeorase de intensidad y/o frecuencia después de la primera toma de OXN-LP (9).

Resultados del estudio de Guerriero y cols.: de 53 pacientes incluidos (media de $81,7 \pm 6,2$ años [rango, 70-92 años]), 52 (98,1%) completaron los 28 días de estudio. 38 pacientes (71,7%) alcanzaron la variable primaria de eficacia (disminución $\geq 30\%$ del dolor medio con respecto al momento basal sin deterioro de la función intestinal) en T28. OXN-LP mejoró significativamente el dolor (puntuación de la EVN - 3,26; $p < 0,0001$) así como la necesidad diaria de paracetamol de rescate (del 86,8 % en el momento basal al 40,4 % en T28; $p < 0,001$), y disminuyó la repercusión del dolor en las actividades cotidianas (formulario abreviado del cuestionario breve del dolor de $6,2 \pm 1,5$ a $3,4 \pm 2,1$; $p < 0,0001$). OXN-LP también mejoró significativamente las actividades de la vida diaria (índice de Barthel de $53,3 \pm 14,1$ a $61,3 \pm 14,3$; $p < 0,01$). No se observaron alteraciones del estado cognitivo ni de la función intestinal. OXN-LP fue bien tolerada; sólo un paciente (1,9%) abandonó el tratamiento por somnolencia. En la mayoría de los 52 pacientes restantes, las dosis de OXN-LP no variaron a lo largo del periodo de observación; la dosis diaria media de equivalente de oxicodona al final del estudio era de $14,1 \pm 5,2$ mg [mediana 10 (rango 5-20 mg)] (9).

El estudio de *Petró y cols.*, con algunas características similares al estudio anteriormente comentado, fue un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, que evaluó la eficacia y seguridad de OXN-LP en sujetos de edad avanzada (≥ 65 años) con dolor crónico y deterioro cognitivo leve-moderado (MMSE 15 y 24 puntos/máximo 30 puntos) de 45 días de duración (T45). Los pacientes reclutados en el estudio vivían en 2 residencias de mayores y centros de Alzheimer del Norte de Italia (10).

Los criterios de inclusión fueron: edad > 65 años, deterioro cognitivo leve-moderado (Mini MMSE 15-24 / 30), dolor moderado-severo que no responde a paracetamol y/o AINE, y no tratados previamente con opioides del III escalón de la OMS. Los criterios de exclusión fueron: incapacidad para tragar los comprimidos, enfermedad psiquiátrica conocida o activa, cáncer, hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes de la medicación del ensayo, depresión respiratoria grave con hipoxemia y/o hipercapnia, enfermedad pulmonar obstructiva severa, asma bronquial grave, íleo paralítico, insuficiencia hepática moderada o grave (bilirrubina total $\geq 1,5$ mg/dl), insuficiencia renal moderada o grave (filtración glomerular < 30 ml/minuto según la fórmula de Cockcroft-Gault) y contraindicaciones para los opioides (10).

El tratamiento con OXN-PLP se inició en T0 (línea de base), interrumpiéndose los analgésicos que previamente to-

maban los pacientes incluidos en el estudio. Se mantuvieron coadyuvantes (antidepresivos y antiepilépticos) y otros medicamentos utilizados para el tratamiento de enfermedades subyacentes, sin ningún cambio en sus dosis. Las dosis de inicio de OXN-LP se determinaron individualmente para cada paciente de acuerdo con las necesidades del paciente y la terapia analgésica anterior. En pacientes naïve a opioides, OXN-LP se inició a una dosis baja (OXN-LP 5/2,5 mg una o 2 veces al día) de acuerdo con las recomendaciones actuales para el tratamiento con opioides en personas mayores (4,6). En los pacientes que habían recibido previamente opioides débiles, la dosis inicial OXN-LP se determinó utilizando tablas de conversión convencionales de dosis de opioides. Después de 3 días, si la analgesia era insuficiente, se podía aumentar la dosis diaria de OXN-LP mediante la adición de un comprimido de 5/2,5 mg de OXN-LP una o dos veces al día. En las siguientes visitas, las dosis de OXN-LP podrían ser valoradas de acuerdo a las necesidades del paciente. La dosis máxima de OXN-LP permitida en este estudio fue de 20/10 mg dos veces al día para ser alcanzada después de la visita T15. En cualquier momento durante el estudio, si el control del dolor con OXN-LP era insuficiente, paracetamol oral (500 mg una o dos veces al día) se podía administrar como medicación de rescate (10).

La variable principal de eficacia fue la reducción en la intensidad del dolor $\geq 30\%$ desde la visita basal (T0) hasta 15 días después del inicio del tratamiento con OXN, valorado mediante la EVN o la escala de valoración del dolor en demencia avanzada (PAINAD). Otras evaluaciones incluyeron: funcionalidad en las actividades de la vida diaria mediante el índice de Barthel, el inventario neuropsiquiátrico (NPI), la función intestinal (BFI) y los efectos adversos (10).

Los signos y síntomas físicos del dolor son los mismos en un paciente con demencia avanzada que en cualquier otra persona que está sufriendo. Estos signos y síntomas pueden incluir desasosiego o agitación, muecas faciales, gemidos y respiración alterada. Los signos y síntomas conductuales, como la resistencia a los cuidados y la emisión de sonidos articulados durante las actividades asistenciales, pueden ser mecanismos protectores desencadenados por el dolor y las molestias que el paciente no puede verbalizar. La escala PAINAD ayuda a identificar estos comportamientos como posibles indicadores del dolor, para que se pueda intervenir adecuadamente. Este instrumento contempla aspectos no verbales y de respuesta vegetativa. Está compuesta por cinco elementos: respiración, vocalización-verbalización negativa, expresión facial, lenguaje corporal y capacidad de alivio (consolabilidad). Se puntúa cada elemento de la escala, y las puntuaciones totales pueden ser de 0 (sin dolor) a 10 (dolor intenso), equivalentes a las de la EVN, con los siguientes puntos de corte: 1-3 (dolor leve), 4-6 (dolor moderado) y 7-10 (dolor intenso).

El NPI permite obtener información sobre la psicopatología en pacientes con trastornos cerebrales. Incluye 12

ítems y está diseñado para ser completada por el profesional sobre la base de una entrevista semiestructurada. Cada ítem cuenta con una pregunta filtro inicial que identifica la presencia del síntoma en el último mes. En caso de respuesta afirmativa, la entrevista se dirige a una serie de preguntas adicionales que permiten obtener información sobre la frecuencia y sobre la gravedad del síntoma. La puntuación para cada ítem es el valor resultante de multiplicar la frecuencia por la intensidad, y la puntuación total del NPI es el resultado de sumar las puntuaciones de todos los síntomas. El rango oscila de 0 hasta un máximo de 144, de forma que a mayor valor, más severa es la psicopatología.

Resultados del estudio de Petró y cols.: el análisis incluyó a 53 pacientes (edad media 83,0 años, con una puntuación media del MMSE 18,6) con dolor severo (mediana NRS/PAINAD 6) y un deterioro sustancial en la funcionalidad (media del índice de Barthel 32,2). La artrosis fue la causa más frecuente del dolor (47,2%), seguida por las fracturas óseas (35,8%). Además, los pacientes presentaban síntomas neuropsiquiátricos de moderada intensidad (delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, trastornos del sueño, trastornos de la conducta alimentaria, etc.). Se alcanzó el objetivo primario del estudio en el 92,4 %, OXN-LP redujo significativamente la media de la intensidad del dolor desde la visita basal hasta el final del estudio (escala NRS: $6,6 \pm 1,0$ vs. $2,3 \pm 1,1$; $p < 0,0001$ y escala PAINAD: $6,9 \pm 1,6$ vs. $0,9 \pm 0,8$; $p < 0,0001$). OXN-LP produjo mejoras sustanciales desde T0 a T45 en la funcionalidad (media del índice de Barthel $32,2 \pm 16,8$ vs. $53,7 \pm 23,9$; $p < 0,0001$) y en los síntomas neuropsiquiátricos reportados (media NPI $25,5 \pm 27,3$ vs. $8,8 \pm 9,0$; $p < 0,0001$). OXN-LP fue bien tolerada y no empeoró la función intestinal (10).

Discusión

El dolor suele estar insuficientemente reconocido en la población geriátrica debido a las numerosas enfermedades concomitantes crónicas y a los problemas sensoriales, cognitivos y psicológicos. Las personas de edad avanzada son reacias a consultar al médico por el dolor a causa de la idea imperante de que el dolor se asocia inevitablemente al envejecimiento, pero también por el temor de los pacientes a los tratamientos y los efectos secundarios relacionados (1).

Los dos estudios anteriormente presentados son los primeros que abordan específicamente la eficacia y la tolerabilidad de OXN-LP en ancianos con dolor crónico de carácter moderado a intenso no controlados suficientemente con AINE y/o paracetamol ni con analgésicos del II escalón de la OMS (opioides débiles). El alivio del dolor observado en ambos estudios fue clínicamente relevante y sustancial (9,10). Estos dos trabajos además añaden datos que indican

que el uso de opioides potentes (III escalón de la escalera de la OMS) en dosis bajas es una opción válida para el tratamiento del dolor moderado a intenso no controlado suficientemente con paracetamol y/o AINE, y que es factible saltarse el II escalón de la OMS, como recomiendan las directrices actuales sobre el tratamiento del dolor en las personas de edad avanzada (4). Según las guías actuales, el tratamiento con opioides debe iniciarse en la dosis más baja posible, aumentarse con lentitud y adaptarse meticulosamente en función de la respuesta y la tolerabilidad del paciente (3,4).

El estreñimiento es el AA más frecuente y persistente inducido por los opioides y, en los pacientes de edad avanzada, que tienen una incidencia mayor de disfunción intestinal, el estreñimiento provocado por los opioides es una complicación frecuente que debe preverse. Esto se refleja en las guías actuales, que recomiendan el uso de laxantes o OXN-LP oral para prevenir y tratar el estreñimiento (4). El tratamiento con OXN-LP no empeoró la disfunción intestinal de los pacientes incluidos en estos dos estudios (9,10).

El deterioro de la función cognitiva, posiblemente inducido por el tratamiento a largo plazo con opioides, es otro problema importante al tratar el dolor crónico en el anciano. Los datos disponibles indican que la función cognitiva y el comportamiento no se alteran de manera significativa en los pacientes que toman dosis estables de opioides, si bien el incremento de la dosis puede originar disfunción cognitiva (4). Según los resultados de estos estudios, el tratamiento con OXN-LP en dosis bajas no afectó negativamente al estado cognitivo y conductual global de la población del estudio (9), mejorando incluso algunos síntomas asociados a la demencia en pacientes con deterioro cognitivo (10).

A pesar de las limitaciones de estos estudios (diseño observacional, falta de un grupo de control, pequeño número de pacientes registrados y el breve periodo de tratamiento), los criterios de inclusión utilizados eran relativamente simples (es decir, pacientes con dolor crónico moderado a intenso no tratados previamente con opioides potentes), y reflejan una situación de tratamiento de la práctica real en un contexto que, en nuestra opinión, refleja con precisión el tratamiento real de los pacientes de edad avanzada con dolor crónico moderado a intenso atendidos por médicos en su consulta.

Conclusiones

Los resultados de estos estudios prospectivos y abiertos indican que OXN-LP en dosis bajas puede ser eficaz y bien tolerada en el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con dolor crónico moderado a intenso con una respuesta

insuficiente a paracetamol y/o AINE u opioides débiles. Aparte de su eficacia, estos datos señalan que cabe considerar a OXN-LP en dosis bajas como una opción analgésica segura en esta población frágil y justifican más investigaciones mediante estudios aleatorizados y controlados.

A. Alcántara Montero y A. González Curado
Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Correspondencia: Antonio Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20:23-57.
2. Gibson SJ, Lussier D. Prevalence and relevance of pain in older persons. *Pain Med* 2012;13Suppl 2:S23-6. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2012.01349.x.
3. Chai E, Horton JR. Managing pain in the elderly population: Pearls and pitfalls. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:409-17. DOI: 10.1007/s11916-010-0148-0.
4. Abdulla A, Bone M, Adams N, Elliott AM, Jones D, Knaggs R, et al. Evidence-based clinical practice guidelines on management of pain in older people. *Age Ageing* 2013;42:151-3. DOI: 10.1093/ageing/afs199.
5. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, Bolge SC, Milanova T, Williamson R. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009;10:35-42. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2008.00495.x.
6. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:1331-46. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02376.x.
7. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22:161-6. DOI: 10.1517/13543784.2013.752460.
8. Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:48-53.
9. Guerriero F, Sgarlata C, Marcassa C, Ricevuti G, Rollone M. Efficacy and tolerability of low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic nononcological pain in older patients. *Clin Interv Aging* 2015;10:1-11. DOI: 10.2147/CIA.S72521.
10. Petró E, Ruffini E, Cappuccio M, Guerini V, Belotti G, Fascendini S, et al. Low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic pain in elderly patients with cognitive impairment: An efficacy-tolerability pilot study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:559-69. DOI: 10.2147/NDT.S98511.