

OXICODONA Y NALOXONA EN ASOCIACIÓN

Martínez García RM, González Gero Y. S.º de Farmacia de GAP de Cuenca

La Oxycodona/Naloxona es la asociación de un analgésico opioide y un antagonista opioide puro. La naloxona es añadida para prevenir el estreñimiento producido por la oxycodona. Esta combinación, aunque ha demostrado una mejora de la función intestinal en estudios realizados frente a oxycodona, no ha sido comparada con la práctica habitual de un opioide fuerte y un laxante regular que es el tratamiento de elección.

INDICACIONES

La Oxycodona (OX) está indicada en dolor intenso que sólo se puede tratar adecuadamente con analgésicos opioides. El antagonista opioide Naloxona (NX) se añade para contrarrestar el estreñimiento inducido por opioides, al bloquear la acción de la OX en los receptores opioides que se encuentran en el intestino¹.

POSOLÓGIA

La dosis inicial habitual para un paciente no tratado previamente con opioides es de 10 mg/5 mg de oxycodona/naloxona liberación prolongada (OX/NX) c/12 h. Se propone 5 mg/2,5 mg como dosis para titulación cuando se inicia el tratamiento con opioides y para ajustar la dosis de forma individual. La dosis diaria máxima es de 80 mg de OX y de 40 mg de NX. En aquellos pacientes que requieran dosis mayores de OX/NX, se tendrá en cuenta la posibilidad de administrar oxycodona clorhidrato de liberación prolongada (OX LP) de forma adicional, en los mismos intervalos de tiempo, teniendo en cuenta que la dosis diaria máxima de OX LP es de 400 mg. Para el dolor irruptivo, como medicación de "rescate" se utiliza una sexta parte de la dosis diaria equivalente de OX de liberación inmediata.¹

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

OX y NX tienen afinidad por los receptores opioides del encéfalo, la médula espinal y órganos periféricos (p.ej. el intestino). En estos receptores, OX actúa como agonista y, por el contrario, NX es un antagonista puro. Debido al pronunciado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad de NX tras su administración oral es < 3%, por lo que resulta improbable que tenga un efecto sistémico clínicamente relevante. La administración de OX/NX en asociación fija no afecta significativamente a la biodisponibilidad de ambos componentes administrados de forma independiente.²

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de OX/NX se ha valorado en ensayos clínicos controlados (ECC) comparados con OX LP y frente a placebo. En la mayor parte de ellos, la variable principal fue demostrar la no inferioridad en eficacia analgésica mediante el formulario BPI-SF³ y las variables secundarias fueron la frecuencia de medicación de rescate (OX de liberación inmediata c/4h según sea necesario) y la mejora de los síntomas de disfunción intestinal inducidos por opioides, tales como constipación, mediante el Índice de Función Intestinal (IFI).⁴

a. Estudios en pacientes con dolor crónico moderado-severo no oncológico

- El análisis prospectivo⁵ (n=587) de dos ECC^{6,7} muestra la no inferioridad de la eficacia analgésica de OX/NX frente a OX LP (p= 0,3197, p no inferioridad <0,0001. IC del 95% -0,07; 0,23) y la mejora, estadísticamente significativa, en la función intestinal en la semana 1 y durante las 12 semanas siguientes (-15,1 p<0,0001; IC 95%: -17,3; -13,0). También hubo un uso significativamente menor de laxantes (bisacodilo oral) en las primeras 4 semanas en pacientes que recibieron OX/NX frente a OX LP (36,55% y 59,0 % respectivamente p< 0,0001).

- Un estudio abierto de extensión⁸ realizado a partir de dos EC^{6,9} en pacientes que habían completado previamente un estudio doble ciego (OX/NX frente a OX LP) durante 12 semanas y que recibieron OX/NX hasta 52 semanas muestra:

En el estudio abierto de analgesia (n=379), la puntuación media del dolor para el elemento BPI-SF "dolor promedio en las últimas 24 h" se mantuvo baja y estable durante todo el estudio (3,9 en la primera semana, comparable con la puntuación media 3,7 a los 6 meses y 3,8 a los 12 meses) lo que indica una analgesia eficaz a largo plazo. En el estudio abierto de la función intestinal (n=258), el valor medio del IFI se redujo de 35,6 a 20,6 después de 52 semanas (15 puntos). El bisacodilo se proporcionó como laxante sólo durante los primeros 7 días de la fase de extensión.

b. Estudios en pacientes con dolor crónico-severo oncológico-no oncológico

En un estudio multicéntrico¹⁰ prospectivo no intervencionista (n=7.836) en dolor crónico severo de distinta etiología (17,3% oncológico) durante 4 semanas de observación, la OX/NX muestra una mejora en la eficacia analgésica con un aumento progresivo de pacientes sin dolor (1.ª visita 11,6%; última 33,8%; p<0,001) y una mejora significativa en la función intestinal a las 4 semanas (de 38,2 a 15,1; p<0,001). Los pacientes pretratados con opioides presentaron una marcada disminución del estreñimiento del 71% en la 1.ª visita a 34,1% en la última (p<0,001).

c. Estudios en pacientes con dolor moderado-severo oncológico

Recientemente un estudio prospectivo¹¹ realizado en 26 personas tratadas con OX/NX durante 14 días mostró una mejora significativa de la función intestinal (IFI) en 21 pacientes (72,4 frente a 36,8) (p< 0,0001).

SEGURIDAD

La mayoría de los efectos secundarios observados son de leves a moderados y pocos efectos son graves. Los más frecuentes (1-10%) son pérdida de apetito, estreñimiento, náuseas, vómitos, prurito, inquietud, vértigo, descenso de la presión arterial, flatulencia, elevación de las enzimas hepáticas, sensación de frío-calor, síndrome de abstinencia al fármaco, cefalea, siendo similares a los experimentados en pacientes que reciben sólo tratamiento con OX LP. La asociación está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes y en cualquier circunstancia en la que estén contraindicados los opioides.¹

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los analgésicos opiáceos mayores ocupan el tercer escalón en la escalera analgésica de la OMS y se emplean para tratar el dolor severo. Dentro del grupo, la morfina oral continúa siendo el tratamiento de elección. La OX LP no presenta ventajas en eficacia, seguridad, pauta de administración y coste respecto

a la morfina de liberación prolongada y la asociación de OX/NX aunque ha demostrado no reducir el efecto analgésico de la OX/LP, la mejora de la función intestinal no ha sido demostrada frente a un opioide oral fuerte y el uso regular de un laxante que es el tratamiento de primera línea¹².

CONCLUSIONES

1. Los estudios muestran que la adición de naloxona a oxycodona no reduce su efecto analgésico.
2. La oxycodona está indicada en dolor intenso y los estudios publicados están realizados en pacientes con dolor moderado a severo y mayoritariamente no oncológico.
3. No se dispone de información en la que la combinación de oxycodona/naloxona de liberación prolongada reduzca o elimine la necesidad de laxantes respecto a un opioide oral fuerte y un laxante.
4. El coste de la asociación oxycodona/naloxona es superior que oxycodona y un laxante.

Presentaciones:	Targin® 5 mg/2,5 mg 56 comp LP (26,44 €), Targin® 10mg/5 mg 56 comp LP (52,89 €), Targin® 20 mg/10 mg 56 comp LP (105,78 €), Targin® 40 mg/20 mg 56 comp LP (160,50 €).
Grupo terapéutico:	N02AA. Alcaloides naturales del opio.
Condiciones de dispensación:	Receta oficial de estupefacientes. Aportación normal.
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO	
OXICODONA/NALOXONA LP 10/5 MG / 12 HORAS	1,89 €
OXICODONA/NALOXONA LP 20/10 MG / 12 HORAS	3,78 €
OXICODONA/NALOXONA LP 40/20 MG / 12 HORAS	5,73 €
OXICODONA LP 10 MG / 12 HORAS	1,09 €
OXICODONA LP 20 MG / 12 HORAS	2,18 €
OXICODONA LP 40 MG / 12 HORAS	4,40 €
LACTULOSA 10 G / DÍA	0,10 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis junio 2011

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ficha técnica de Targin®. Laboratorio Mundipharma Pharmaceuticals
2. Smith K, Hopp M, Mundin G. Evaluación farmacocinética de una sola o múltiples dosis de la combinación de oxycodona y naloxona de liberación prolongada en voluntarios adultos sanos. Clin Ther. 2008; 30:2051-68.
3. Cleeland CS, Ryan KM: Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. Ann Acad Med Singapore 1994, 23:129-138.
4. Rentz AM, Ren Y, Müller-Lissner S, Leyendecker P: Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid induced constipation. J Med Economics 2009, 12:371-383.
5. Löwenstein O, Leyendecker P, Eberhard A Lux, Mark Blagden, Karen H Simpson, Michael Hopp, Björn Bosse, Karen Reimer: Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. BMC Clinical Pharmacology 2010, 10:12-
6. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M et al. A randomized double-blind trial of combined prolonged release oxycodone and naloxone in patients with moderate-to-severe non cancer pain. Curr Med Res Opin 2008; 24: 3503-12-
7. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate to severe non-malignant chronic pain; a randomized controlled trial. Expert Opin Pharmacother 2009; 10:531-543.
8. Sandner-Kiesling, P, Leyendecker, M, Hopp, L, Tarau, J, Lejko, W, Meissner, P, Sevcik, M, Hahl, R, Hrib, R, Uhl, H, Du`rr, K, Reimer :Long-term efficacy and safety of combined prolonged release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. Int J Clin Pract, May 2010, 64, 6, 763-74.
9. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. J Pain 2008; 9: 1144-54.
10. Schutter U, Grunert, S Meyer, C Schmidt T, Nolte T. Innovativ pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. Curr Med Res Opin 2010 Jun; 26(6):1377-87.
11. Clemens KE, Quednau, Que, Klaschik E, Función intestinal durante el tratamiento del dolor con OX/NX LP en pacientes con cancer avanzado. Int J Clin Pract 2011 Apr; 65(4):4728.
12. pg web: www.mtrac.co.uk

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000