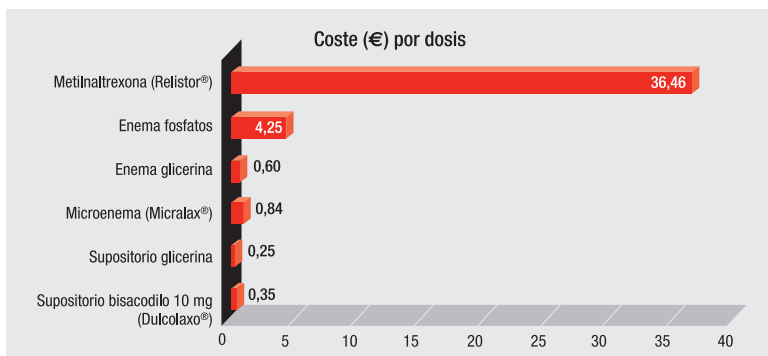
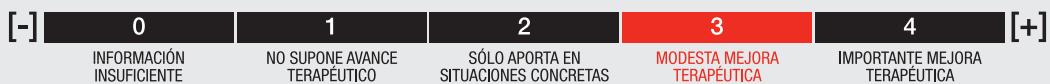


05/2010

METILNALTREXONA[▲] EN ESTREÑIMIENTO POR OPIOIDES (RELISTOR[®])

Vía subcutánea en vez de supositorios o enemas en terminales



- El uso de metilnaltrexona se restringe a pacientes terminales, tratados con opioides y sin respuesta a laxantes habituales.
- Su ventaja es prescindir del uso de supositorios y enemas.
- No hay datos de más de cuatro meses por lo que no debe usarse durante periodos prolongados.
- Su coste es muy superior al de los tratamientos habituales.
- Su balance beneficio-riesgo sólo es aceptable en pacientes con una esperanza de vida de uno a seis meses.

Indicación terapéutica¹

Tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

Antagonista de los receptores opioides mu periféricos, en el tracto gastrointestinal, sin alterar el efecto analgésico de los opioides en el sistema nervioso central por no atravesar la barrera hematoencefálica.

Se absorbe rápidamente, su concentración máxima se alcanza a las 0,5 horas. Se elimina principalmente de forma inalterada. Aproximadamente el 50% en la orina y al-

Para el estreñimiento por opioides en terminales, primero usar los laxantes habituales



go menos en las heces. La semivida de eliminación es de unas 8 horas.

Posología y forma de administración¹

Entre 38 y 61 kg de peso: 8 mg (0,4 ml).
Entre 62 y 114 kg de peso: 12 mg (0,6 ml)
Resto: 0,15 mg/kg

Se añade al tratamiento laxante habitual.

Puede usarse como medicación de rescate para inducir una pronta deposición cuando el tratamiento laxante habitual no haya sido suficiente.

Si se pauta, la dosificación habitual es una sola dosis en días alternos, aunque también se podría administrar a intervalos mayores, según se precise clínicamente.

Únicamente en caso de que no haya habido deposición tras la dosis del día anterior, se pueden administrar dos dosis consecutivas, separadas por un intervalo de 24 horas.

Se administra por vía subcutánea. Las zonas del cuerpo recomendadas para administrar la inyección son los muslos, el abdomen y la parte superior de los brazos.

Eficacia clínica²⁻⁴

La eficacia de la metilnaltrexona se ha evaluado en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Los pacientes estaban con dosis estables de opioides y laxantes (mediana: dos laxantes) y no presentaban deposición en las últimas 48 horas o presentaban menos de tres durante la última semana. Las variables principales fueron el porcentaje de pacientes con deposición sin laxantes de rescate (enema o supositorio) a las cuatro horas de la administración de metilnaltrexona y el porcentaje de pacientes con deposición en las siguientes 4 horas tras la segunda, tercera o cuarta dosis.

En el primer estudio³ se comparó metilnaltrexona 0,15 mg/kg (n=62) frente a placebo (n=71) administrados cada 48 horas durante dos semanas. Durante la segunda semana la dosis podía aumentarse a 0,3 mg/kg si al octavo día se habían producido menos de 3 deposiciones. La metilnaltrexona mejoró significativamente respecto a placebo el porcentaje de pacientes con deposición a las cuatro horas de la primera dosis [metilnaltrexona = 48%, placebo = 15%; NNT = 3 (IC95% 2 a 6)]. El porcentaje de pacientes con deposición a las cuatro horas tras la segunda, tercera o cuarta dosis también fue significativamente mayor con metilnaltrexona (52%) que con placebo: (8%). El estudio se continuó hasta 3 meses con una fase abierta en la que la metilnaltrexona se utilizó a demanda con un intervalo de dosificación no inferior a 24 horas. En esta fase del 45 al 58% de los pacientes lograron una deposición eficaz.

En el segundo ensayo⁴ se compara una única dosis de metilnaltrexona 0,15 mg/kg (n=47) o metilnaltrexona 0,30 mg/kg (n=55) frente a placebo (n=52). La proporción de pacientes con una deposición dentro de las 4 horas tras la administración de metilnaltrexona fue significativamente mayor que la de placebo (61,7%, 58,2% y 13,5%, respectivamente); NTT = 2 (2 a 3) con 0,15 mg/kg. El ensayo tuvo una fase abierta de 4 semanas (n=136) en la que, los resultados fueron similares a los obtenidos con la dosis única y, posteriormente, una fase de extensión de 3 meses más (sólo 21 pacientes).

Los estudios de metilnaltrexona se han limitado a pocos pacientes y a dos semanas de duración en fase ciega (y hasta otros 3 meses en fase abierta). En los ensayos no se ha ponderado el grado de satisfacción de los pacientes con este tipo de tratamiento. Se desconoce si el uso prolongado de metilnaltrexona continuaría siendo eficaz, afectaría la analgesia o causaría efectos adversos desconocidos.

Seguridad y precauciones de empleo²

Los datos de seguridad de metilnaltrexona son limitados debido a la corta duración de los ensayos y al escaso número de pacientes incluidos en los mismos.

En los ensayos, los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales y los que afectaron al sistema nervioso: dolor abdominal (28,5% frente a 9,8% con placebo), flatulencia (13,3% frente a 5,7%), náuseas (11,5% frente a 4,9%), mareos (7,3% frente a 2,4%) y diarrea (5,5% frente a 2,4%).

La incidencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos de tratamiento activo (metilnaltrexona 0,15 mg/kg y 0,30 mg/kg) excepto en el caso del dolor abdominal que apareció en el 38,2% de los pacientes con la dosis 0,30 mg/kg y en el 23,6% de los pacientes con la dosis de 0,15 mg/kg.

No se conocen datos de seguridad más allá de 3 meses. Debido a los posibles problemas de seguridad, debe respetarse estrictamente la indicación y condiciones de uso aprobadas: pacientes con enfermedad avanzada en cuidados paliativos y con mala respuesta a los laxantes habituales, usándolo como dosis de rescate o a días alternos. En los ensayos se definió la enfermedad avanzada como fase terminal.

Advertencias y precauciones¹

Sólo debe utilizarse en pacientes en tratamiento paliativo con estreñimiento relacionado con el uso de opioides.

Debe administrarse como terapia concomitante al tratamiento laxante habitual.

En los ensayos clínicos no se ha estudiado el tratamiento con metilnaltrexona durante más de 4 meses, por lo que sólo debe emplearse durante un período limitado de tiempo.

No se ha estudiado su uso en pacientes con colostomía, catéter peritoneal, enfermedad diverticular activa o impactación fecal. Se han notificado casos de perforación gastrointestinal en pacientes con alteracio-

nes del tracto digestivo como cáncer, úlcera péptica o pseudoobstrucción. Debe usarse con precaución en todos estos pacientes.

Situaciones especiales¹

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min): la dosis debe reducirse a 8 mg o a 0,075 mg/kg. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes. **Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh):** no se dispone de datos, por lo que no se recomienda su utilización en estos pacientes.

Lugar en la terapéutica

El estreñimiento es el efecto adverso más frecuente producido por los opioides, molesta al paciente y puede ser un factor limitante de la dosis y del control del dolor. Los laxantes convencionales son necesarios en el paciente terminal tratado con opiodes.

Las guías⁵ recomiendan adelantarse a la aparición del estreñimiento y combinar laxantes estimulantes como los senósidos con osmóticos como la lactulosa. El siguiente paso es añadir un laxante emoliente como parafina. Si con estas medidas aún no se obtiene respuesta, se añade un laxante de rescate (supositorio de glicerina, bisacodilo, enemas) o, incluso, la extracción manual.

La metilnaltrexona podría ser una alternativa como tratamiento de rescate en aquellos pacientes terminales en los que se sospeche que el estreñimiento es debido principalmente al uso de opioides.

Debe tenerse en cuenta que la falta de respuesta también puede deberse a que el estreñimiento esté provocado por otros fármacos administrados o por la progresión de la enfermedad. No se ha evaluado el uso de metilnaltrexona durante más de 3 meses. A más largo plazo no se conoce si puede tener efecto sobre la analgesia.

Presentaciones

Relistor[®] vial 12 mg/0,6 ml, solución inyectable (Wyeth Europa Ltd). Envase con 1 vial, 1 jeringa y 2 torundas: 44,49 €. Envase con 7 viales, 7 jeringas y 14 torundas: 255,23 €. Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre metilnaltrexona disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal