

## METILNALTREXONA

García Palomo M, Rubio Salvador A R.  
Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo.

*La disfunción intestinal inducida por opiáceos se produce con el uso, tanto a corto como a largo plazo, de fármacos opiáceos en los pacientes con muchos tipos de patologías, y provoca mayor enfermedad y calidad de vida reducida. La metilnaltrexona es un antagonista opiáceo que actúa sólo en el intestino (antagonista "periféricamente activo"), por lo que no revierte la reducción del dolor. Es una alternativa a los laxantes de rescate para el estreñimiento inducido por opiáceos en pacientes con enfermedad avanzada en cuidados paliativos cuando la respuesta a los laxantes habituales no es suficiente.*

### INDICACIONES

La metilnaltrexona está indicada para el tratamiento del estreñimiento inducido por opiáceos en pacientes con enfermedad avanzada en tratamiento paliativo cuando su respuesta a la terapia laxante habitual no sea suficiente<sup>1</sup>.

### POSOLÓGIA

Se administra por vía subcutánea (en muslos, abdomen o parte superior de los brazos) añadido al tratamiento laxante habitual. La dosis recomendada es de 8 mg (0,4 ml) para los pacientes que pesen entre 38 y 61 kg o 12 mg (0,6 ml) para los pacientes que pesen entre 62 y 114 kg. Los pacientes cuyo peso no esté recogido en los intervalos de peso indicados anteriormente deben recibir una dosis de 0,15 mg/kg.

La pauta de dosificación habitual es la administración de 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 puede administrar otra dosis separada por un intervalo de 24 horas. Puede inyectarse con independencia de las comidas. No se recomienda realizar ajuste de dosis en función de la edad del paciente, si bien debe reducirse en caso de insuficiencia renal grave<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El bromuro de metilnaltrexona es un antagonista selectivo de la unión de los opiáceos a los receptores mu. Presenta una potencia de inhibición ocho veces menor por los receptores opiáceos kappa y una afinidad mucho más reducida por los receptores opiáceos delta. Como amina cuaternaria, la capacidad de la metilnaltrexona para atravesar la barrera hematoencefálica es reducida, lo que permite que actúe como antagonista de los receptores opiáceos mu periféricos en tejidos como el tracto gastrointestinal, sin alterar el efecto analgésico central de los opiáceos<sup>1</sup>.

Se absorbe rápidamente, observándose su concentración máxima aproximadamente 30 minutos después de su administración subcutánea. La biodisponibilidad absoluta de una dosis subcutánea es del 82%. Tiene una distribución tisular moderada y se une mínimamente a proteínas plasmáticas (11,0% al 15,3%).

La metilnaltrexona se metaboliza obteniéndose metabolitos en las excretas. La N-desmetilación de la metilnaltrexona para producir naltrexona no es significativa, suponiendo el 0,06% de la dosis administrada.

Se elimina principalmente como medicamento inalterado. Aproximadamente, la mitad de la dosis se excreta en la orina y, algo menos, en las heces. La semivida de eliminación terminal es de, aproximadamente, 8 horas<sup>1</sup>.

### EFICACIA CLÍNICA

La eficacia del bromuro de metilnaltrexona en el tratamiento del estreñimiento inducido por opiáceos en pacientes en tratamiento paliativo se demostró en dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (estudios pivotales). En ambos estudios, los pacientes presentaban una enfermedad terminal avanzada y una esperanza de vida limitada (1-6 meses), teniendo la mayoría un diagnóstico principal de cáncer incurable. Antes de la inclusión en el ensayo, los pacientes presentaban un estreñimiento inducido por opiáceos, definido como menos de 3 deposiciones en la semana anterior

o sin deposiciones durante más de 2 días. Es estos estudios, la mediana de edad de los pacientes incluidos fue de 68 años y el 51% eran mujeres<sup>1,2</sup>.

En el primer ensayo clínico (fase III), se comparó una dosis única subcutánea de 0,15 mg/kg o 0,3 mg/kg de bromuro de metilnaltrexona. A la administración en doble ciego de la dosis le siguió una fase abierta de seguimiento de 4 semanas de duración, en la que podía utilizarse bromuro de metilnaltrexona según se necesitara pero nunca con una frecuencia mayor a 1 dosis cada 24 horas. A lo largo de los períodos doble ciego y abierto del estudio, los pacientes se mantuvieron con su régimen laxante habitual. En el período en doble ciego se incluyeron y recibieron tratamiento un total de 154 pacientes (47 con bromuro de metilnaltrexona 0,15 mg/kg, 55 con 0,3 mg/kg, 52 con placebo). La variable principal del ensayo fue el porcentaje de pacientes que experimentaban efecto laxante en las 4 horas siguientes a la administración de la medicación sin necesidad de tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con metilnaltrexona tuvieron una tasa significativamente superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas siguientes a la dosis en doble ciego (el 62% con 0,15 mg/kg y el 58% con 0,3 mg/kg) que los pacientes tratados con placebo (el 14%);  $p < 0,0001$  para cada dosis frente al placebo<sup>3</sup>.

En el segundo ensayo clínico se comparó la administración en doble ciego de dosis subcutáneas de metilnaltrexona administradas cada dos días durante un período total de 2 semanas frente a placebo. Durante la primera semana (días 1, 3, 5, 7), los pacientes recibieron 0,15 mg/kg de metilnaltrexona o bien placebo. En la segunda semana, la dosis asignada a cada paciente podía aumentarse hasta 0,30 mg/kg si el paciente había presentado 2, o menos de 2, deposiciones hasta el día 8 del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate. En cualquier momento la dosis asignada a un paciente podía disminuirse, en base a la tolerancia del propio paciente. Se analizaron los datos de 133 pacientes (62 con metilnaltrexona, 71 con placebo). Se utilizaron dos variables primarias: la primera variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de la primera dosis de medicación del estudio sin necesidad de tratamiento de rescate y la segunda variable fue el porcentaje de pacientes con efecto laxante (deposición) en las 4 horas siguientes a la administración de, al menos, dos de las cuatro primeras dosis de medicación del estudio y que no requirieran tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con metilnaltrexona tuvieron una tasa superior de efecto laxante en el plazo de las 4 horas desde la primera dosis (48%) que los pacientes tratados con placebo (16%);  $p < 0,0001$ . Los pacientes tratados con metilnaltrexona también tuvieron unas tasas significativamente superiores de efecto laxante en el plazo de 4 horas tras, al menos, 2 de las 4 primeras dosis (52%) que los pacientes tratados con placebo (9%);  $p < 0,0001$ <sup>4</sup>.

También se demostró la eficacia y seguridad de la metilnaltrexona en un tratamiento abierto administrado desde el día 2 hasta la semana 4 en el estudio 301, y en dos estudios de extensión abiertos (301EXT y 302EXT) en los que se administró metilnaltrexona a demanda durante un período de hasta 4 meses (sólo 8 pacientes continuaron hasta los 4 meses). En los estudios abiertos 301, 301EXT y 302EXT, un total de 136, 21 y 82 pacientes, respectivamente, recibieron al menos una dosis, metilnaltrexona se administró cada 3,2 días (mediana del intervalo entre las dosis, con unos extremos de 1 y 39 días). La tasa de respuesta de efecto laxante se mantuvo a lo largo de los estudios de extensión en los pacientes que continuaron el tratamiento.

Los ensayos de evaluación MNTX han investigado el uso de este fármaco, más como medicación de rescate que como tratamiento laxante

habitual. Los estudios MNTX se han limitado a pocos pacientes y a dos semanas de duración en fase ciega y hasta otros 3 meses en fase abierta<sup>5</sup>.

## SEGURIDAD

### Efectos secundarios

Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia y diarrea. Entre las reacciones adversas inespecíficas, se incluyen las relativas al lugar de la administración del fármaco y al sistema nervioso central (vértigos)<sup>1</sup>.

### Contraindicaciones y precauciones

- 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.
- Sólo debe utilizarse en pacientes en tratamiento paliativo con opioides.
- No debe utilizarse en el tratamiento de pacientes con estreñimiento que no esté relacionado con el uso de opioides.
- Debe administrarse como terapia concomitante al tratamiento laxante habitual.
- Puede afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal terminal en diálisis, insuficiencia hepática severa, ni en menores de 18 años, por no disponer de datos en estos grupos de pacientes<sup>1,6</sup>.

### Interacciones

La metilnaltrexona no afecta a la farmacocinética de los fármacos metabolizados por las isozimas del citocromo P450 (CYP). La metilnaltrexona se metaboliza mínimamente por las isozimas del sistema CYP1.

En un ensayo clínico de interacción con otros medicamentos realizado en varones adultos sanos, una dosis subcutánea de 0,3 mg/kg de metilnaltrexona no afectó de forma significativa al metabolismo de dextrometorfano, que es un sustrato de CYP2D6, del cual, metilnaltrexona es un inhibidor débil.

## LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El estreñimiento es el efecto adverso más frecuente asociado a la administración de opioides, pudiendo limitar la dosis y el control del dolor. Las guías de cuidados paliativos recomiendan prevenir su aparición mediante la utilización de laxantes estimulantes (senósidos) junto a laxantes osmóticos (lactulosa) y, por último, la adición de un laxante emoliente (parafina). Si con estas medidas aún no se obtiene respuesta, se añadirá un laxante de rescate (supositorio de glicerina, bisacodilo, enemas) o se procederá a la extracción manual de las heces.

La metilnaltrexona es una alternativa a los laxantes de rescate en pacientes en tratamiento paliativo que presenten estreñimiento debido al uso de opioides, si bien su coste es muy superior al del resto de laxantes disponibles. No se ha evaluado su utilización durante un período superior a los 4 meses, por lo que no se recomienda su uso durante períodos de tiempo más largos.

## CONCLUSIONES

1. La metilnaltrexona ha demostrado eficacia en la inducción de la deposición en pacientes en tratamiento paliativo con estreñimiento inducido por opiáceos en los que la terapia estándar no era adecuada.
2. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales, incluyendo dolor abdominal, náusea, vómitos, flatulencia y diarrea y las reacciones adversas inespecíficas incluyendo las relativas al lugar de la administración del fármaco.
3. Metilnaltrexona es una alternativa a los laxantes de rescate para el estreñimiento inducido por opioides en pacientes con enfermedad avanzada en cuidados paliativos cuando la respuesta a los laxantes habituales no es suficiente.

### Presentaciones:

Relistor® 12 mg/ 0,6 ml 7 viales + 7 jeringas solución inyectable (255,23 €)

### Grupo terapéutico:

A06AH. Antagonistas periféricos de los receptores opiáceos.

### Condiciones de dispensación:

Receta médica. Aportación reducida.

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

### Principio Activo

METILNALTREXONA S.C.	36,46 €
SUPOSITORIO GLICERINA	0,05 €
SUPOSITORIO BISACODILO (10 MG)	0,19 €
ENEMA GLICERINA	1,03 €
MICROENEMA	1,18 €
ENEMA FOSFATOS	2,15 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis marzo 2010.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica RELISTOR®. Disponible en: [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es). Acceso: 17 de agosto de 2009.
2. European Public Assessment Report (EPAR). European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/relistor>. Acceso: 15 de enero de 2010.
3. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7:39-46.
4. Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358:2332-43.
5. Informe evaluación metilnaltrexona. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos de Aragón. Febrero 2009. <http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SAS/PROFESIONAL/MEDICAMENTO/%C3%9Altimos%20principios%20activos%20evaluados/Informe%20METILNALTREXONA.pdf>.
6. Informe evaluación metilnaltrexona. Comité de Evaluación de nuevos medicamentos de Osakidetza. Febrero 2009. [www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es).

### Comité de Redacción:

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

### 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, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, 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. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: [burm@seacam.jccm.es](mailto:burm@seacam.jccm.es)

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

D.L.: GU-142-2000